

**UNTERSUCHUNGEN ZUR HETEROGENITÄT
DER PARENCHYMZELLPROLIFERATION
NACH PARTIELLER RESEKTION UND
FEINNADELPUNKTION DER LEBER**

Bernhard Grote

1975

AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. M. Eder

UNTERSUCHUNGEN ZUR HETEROGENITÄT DER PAREN-
CHYMZELLPROLIFERATION NACH PARTIELLER RESEK-
TION UND FEINNADELPUNKTION DER LEBER.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin an
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Bernhard Grote

aus

München

1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München.

Berichterstatter: Professor Dr. Hartmut Rabes

Mitberichterstatter: Professor Dr. Max Eder

Dekan: Professor Dr. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 31. 7. 1975



Für Anleitung, Unterstützung und Geduld bei der Abfassung dieser Doktorarbeit danke ich Herrn Professor Dr. H. Rabes. Für viele nützliche Hinweise danke ich Herrn Dr. H. V. Tuzcek, sowie Frau E. Hajok und Herrn X. Aumüller für technische Assistenz; für Beratung und Hilfe bei der statistischen Auswertung Herrn Dr. Blomer und Fräulein Hoffmann vom Institut für Medizinische Datenverarbeitung des Klinikums rechts der Isar.

Die Untersuchungen wurden mit finanzieller Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 51) durchgeführt.

INHALT

I.	Das Problem der Entstehung des Herzperikardiums in verschiedenen Lebensstadien nach S. J. Borenstein	12
II.	Das Problem der Entwicklung des Herzperikardiums in verschiedenen Lebensstadien und seine Bedeutung für die Entstehung von Tumoren nach H. V. Tuzcek	14
III.	Der Einfluss einer künstlichen Wundheilung auf die Lebenserwartung	15

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

EINLEITUNG

EXPERIMENTELLER TEIL

I.	Methodik der Untersuchungen zum Proliferationsvermögen des Restparenchyms in verschiedenen Leberlappen nach 2/3 Resektion	1
II.	Methodik der Untersuchungen zum Proliferationsvermögen des Restparenchyms in verschiedenen Leberlappen und seiner Modifikation innerhalb der Lappen nach 75 % Resektion	4
III.	Methodik der Untersuchungen zum Einfluß einer lokalen Wundsetzung auf die Leberregeneration	6
1.	Modifizierung der Regeneration im processus caudatus nach lokaler Wundsetzung bei 75 % Hepatektomie	
2.	Leberpunktion und Parenchymreaktion	
a.	ohne gleichzeitige Teilhepatektomie	
b.	bei gleichzeitiger Teilhepatektomie	

ERGEBNISSE

I.	Das Proliferationsvermögen des Restparenchyms in verschiedenen Leberlappen nach 2/3 Resektion	15
II.	Das Proliferationsvermögen des Restparenchyms in verschiedenen Leberlappen und seine Modifikation innerhalb der Lappen nach 75 % Resektion	16
III.	Der Einfluß einer lokalen Wundsetzung auf die Leberregeneration	23

1. Modifizierung der Regeneration im processus caudatus nach lokaler Wundsetzung bei 75 % Hepatektomie
2. Leberpunktion und Parenchymreaktion
 - a. ohne gleichzeitige Teilhepatektomie
 - b. bei gleichzeitiger Teilhepatektomie

DISKUSSION

1.1	Physiologisches Ersatzwachstum	34
1.2	Frühveränderungen nach Teilhepatektomie	
2.	Die regeneratorsche DNS-Synthese	35
2.1	Literaturübersicht	
2.2	Eigene Ergebnisse	
3.	Modifikation der Regeneration durch verschiedene Faktoren	37
3.1	Alter der Tiere	
3.2	Einfluß der Tageszeit	
3.3	Menge des resezierten Lebergewebes	
3.3.1	Lokale Wundsetzung	
3.3.1.1	Literaturübersicht	
3.3.1.2	Eigene Ergebnisse	
3.3.2	Größere Parenchymverluste	
3.3.2.1	Literaturübersicht	
3.3.2.2	Eigene Ergebnisse	
4.	Topik der Leberregeneration	51
4.1	Literaturübersicht	
4.2	Eigene Ergebnisse	
5.	Hämodynamische Faktoren und Leberregeneration	55
5.1	Das histologische Substrat der Regeneration	

5.2	Physiologische Vorbemerkungen	
5.3	Experimentelle Untersuchungen zum Einfluß der Hämodynamik auf die Leberregeneration	
6.	Humorale Faktoren der Leberregene- ration	65

<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	70
------------------------	----

LITERATURVERZEICHNIS

EINLEITUNG

Regeneration von Zellen ist ein allgemeines biologisches Phänomen und von besonderem Interesse, weil sich über die Kenntnis ihrer initiierenden und begrenzenden Faktoren ein Zugang zur Aufklärung des pathologischen Wachstums maligner Tumoren öffnen könnte.

Die Leberregeneration als Sonderfall und Beispiel ist ein häufig benutztes Modell, weil seit langem (v. Podwyssozki, 1886, v. Meister, 1894) bekannt ist, daß die Leber ein gutes Regenerationsvermögen hat, daß sie trotz einer Vielfalt von Leistungen eine relativ einheitliche Parenchym-Zellpopulation enthält, und weil eine Hepatektomie leicht durchzuführen ist.

Die Leber reagiert grundsätzlich auf jede Noxe mit einem regenerativen Wachstum, gleichgültig, ob es sich um eine Vergiftung, Ischämie oder Teilhepatektomie handelt. Als Versuchsmodell ist die grobgelappte Rattenleber gut geeignet, weil es möglich ist, durch Entfernung einzelner Lappen standardisierte Bedingungen für Untersuchungen von Regenerationsprozessen im Restgewebe zu schaffen. Higgins und Anderson beschrieben 1931 das seitdem meistgebrauchte Standardverfahren für die experimentelle Teilhepatektomie: die beiden größten Leberlappen, der lobus dexter medialis und der lobus sinister lateralis und medialis werden entfernt, was einer Reduzierung des Lebergewebes auf $\frac{1}{3}$ der Ursprungsmasse entspricht. Mit Hilfe dieser Versuchsanordnung wurden viele der heute bekannten Befunde über Ablauf und Bedingungen der Leberregeneration gewonnen.

Durch die Einführung der Autoradiographie wurde es möglich, genauere Untersuchungen durchzuführen. Heute ist eine Fülle modifizierender Einflüsse bekannt: Tageszeit, Alter, endokrine Organe, Menge des resezierten Gewebes verändern Ausgangslage oder Ablauf der Regeneration. Das übergeordnete Wirkprinzip, das sie in Gang bringt und limitiert, ist nach wie vor unbekannt, und ist wohl nur durch morphologisch-biochemische Methoden zu entdecken. Trotzdem sind weitere morphologisch orientierte Untersuchungen nicht nur theoretisch interessant, da biochemische Arbeiten, soweit sie mit Leberzellhomogenaten arbeiten, eine einheitliche Reaktionslage der darin enthaltenen Zellpopulationen voraussetzen.

Seit einigen Jahren ist aber bekannt, daß die Regeneration nicht diffus über das Lebergewebe verteilt abläuft, sondern eine genaue Topik hat. Sie beginnt in der Lappchenperipherie und ist dort auch am größten.

Diese Arbeit versucht zu klären, ob Regenerationsunterschiede in verschiedenen Leberlappen, bzw. -lappengebieten auftreten, und ob eine lokale Wundsetzung einen modifizierenden Einfluß auszuüben vermag.

EXPERIMENTELLER TEIL

Vorbemerkung:

Die Versuchsreihen wurden mit weiblichen Ratten (Wistar AF/Han) eigener Zucht in der Gewichtsklasse von 210 - 230 g durchgeführt. Sie erhielten Wasser und Futter (Altromin-Standarddiät) ad libitum. Alle Versuchstiere wurden zwischen 11.30 und 12.30 Uhr getötet.

I. Methodik der Untersuchungen zum Proliferationsvermögen des Restparenchyms in verschiedenen Leberlappen nach 2/3 Resektion.

Diese Untersuchung sollte klären, ob die Leberzellregeneration in verschiedenen Lappen nach 2/3 Resektion gleichartig abläuft. Die 2/3 Hepatektomie wurde gewählt, um eine gute Vergleichsmöglichkeit mit den häufig nach dieser Methode gewonnenen und in der Literatur beschriebenen Ergebnissen zu erhalten, und als Ausgangspunkt für weitere eigene Versuche.

Insgesamt 35 Ratten wurden in Gruppen mit 5 Tieren in Äthernarkose einer 2/3 Hepatektomie nach der Methode von Higgins und Anderson (1931) unterzogen. 60 Min. vor dem Töten erhielten die Tiere $0,8 \mu\text{C/g}$ Körpergewicht Thymidin- $6\text{-}^3\text{H}$ (TdR- ^3H , spez. Aktivität 5 C/mmM , Radiochemical Centre Amersham) in einer Dosis von $200 \mu\text{C/ml}$ Hankslösung intraperitoneal injiziert. Der Zeitpunkt der Tötung lag 15, 20, 27, 34, 40, 48 und 56 Std. post operat. Die Lebern wurden entnommen und in 10 % Formol unter Zusatz von inaktivem Thymidin ($0,1 \text{ mg/ml}$) fixiert. Nach 3 - 4 Tagen wurden Gewebsstücke in folgender Weise gewonnen und in Paraffin gebettet:

- a) Querschnitt durch den lobus dexter lateralis in der Mitte des Lappens
- b) Querschnitt durch den processus caudatus in gleicher Weise
- c) Querschnitt durch den ventralen Anteil des processus papillaris.

Die Nomenklatur der verschiedenen Leberlappen bei der Ratte ist nicht einheitlich. Bucher (z. B. 1964) benutzt eine Einteilung nach Griffith u. Farns(1942), Weinbren und Woodward (1964) nach Greene(1935). In dieser Arbeit wurde das Schema von Hoffmann (1956) verwendet.

Die Gewebsstücke b) und c) wurden jeweils vom gleichen Tier entnommen. Die Gewebsstücke a) wurden dagegen von Tieren einer zweiten, unter identischen Verhältnissen behandelten Serie gewonnen. Da alle äußeren Bedingungen in beiden Versuchsserien gleich gehalten wurden, scheint es gerechtfertigt, die Ergebnisse aus den verschiedenen Leberlappen direkt zu vergleichen.

Von den Gewebsstücken wurden 3 - 5 μ m dicke Schnitte hergestellt. Um Anschnitte von identischen Zellkernen in den Serienschnitten zu vermeiden, wurden jeweils 2 Zwischenschnitte verworfen. Nach wiederholter Waschung mit inaktivem Thymidin wurden Autoradiogramme mit Emulsion K 2 Ilford angefertigt. Die Exposition betrug 21 Tage bei 4°C. Nach Entwicklung und Fixierung wurden die Präparate mit Hämalan-Eosin gefärbt.

Die mikroskopische Auswertung erfolgte bei 1250facher Vergrößerung (Objektiv 100fach, Großfeldokular 10fach, Tubusfaktor 1,25). Durch meanderförmige Einzelzellauszählung für jeweils 1000 Hepatozyten wurde der Prozentsatz markierter Zellen (TdR-³H-MI) an insgesamt 6000 Hepatozyten pro Präparat bestimmt.

Leberfeuchtgewichtsbestimmung nach Teilhepatektomie

Tier Nr.	KG	A	B	C	D
1	217 g	5,608 g	1,912 g	7,520 g	74,91 %
2	218 g	5,050 g	1,759 g	6,809 g	74,23 %
3	219 g	4,384 g	1,818 g	6,802 g	73,33 %
4	219 g	6,415 g	1,984 g	8,399 g	76,66 %
5	217 g	5,767 g	1,620 g	7,387 g	78,08 %

n = Anzahl der Versuchstiere = 5
 $\bar{x}$ = Mittelwert des Feuchtgewichts einer Gruppe = 75,45 %
 $\bar{s}\bar{x}$ = Mittlerer Fehler des Mittelwerts = 0,85
 S = Standardabweichung = 1,91

KG = Körpergewicht der Ratten in g

A = Feuchtgewicht (in g) des resezierten Lebergewebes

: lobus sinister lateralis und medialis
 lobus dexter medialis
 lobus dexter lateralis

B = Feuchtgewicht (in g) des nicht resezierten Lebergewebes : processus caudatus des lobus dexter lateralis
 processus papillaris

C = Feuchtgewicht (in g) der Gesamtleber (A + B)

D = prozentualer Anteil des Feuchtgewichts des resezierten Lebergewebes (A) am Feuchtgewicht der Gesamtleber (C)

II. Methodik der Untersuchungen zum Proliferationsvermögen des Restparenchyms in verschiedenen Leberlappen und seiner Modifikation innerhalb der Lappen nach 75 % Resektion.

Die Regeneration des Leberparenchyms hängt wesentlich von der Menge des resezierten Gewebes ab. Keine Untersuchung liegt bisher vor über die Auswirkung einer 75 % Hepatektomie. Dieses Experiment untersucht die möglichen Veränderungen der Leberzellregeneration nach 75 % Teilresektion gegenüber einer 2/3 Hepatektomie. Außerdem soll geprüft werden, ob es zu Regenerationsunterschieden im gleichen Lappen kommt.

36 Ratten wurden in Gruppen mit 5 bis 14 Tieren in Äthernarkose einer 2/3 Resektion der Leber nach der Methode von Higgins und Anderson (1931) unterzogen. Darüber hinaus wurde der lobus dexter lateralis am Hilus ligiert und abgetragen. Erhalten blieb also der processus caudatus und der processus papillaris. Das entspricht einer Hepatektomie von $75,5 \pm 1,9$ % Feuchtgewicht, wie Messungen an 5 Kontrolltieren ergaben. (Tabelle 1).

Der lobus dexter lateralis ist zweigeteilt in den eigentlichen lobus dexter lateralis und den processus caudatus. Bei vielen Tieren fand sich in Hilusnähe eine Verwachsung der beiden Anteile. Die Ligatur des lobus dexter lateralis führte in diesen Fällen meistens zu einer mehr oder weniger ausgedehnten Nekrose im benachbarten Abschnitt des processus caudatus. Diese Tiere wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

20, 27, 34 und 40 Stunden nach der Operation wurden die Tiere durch Nackenschlag getötet. 60 Min. vorher wurde ihnen Thymidin 6-³H (0,8 µC/g Körpergewicht) intraperitoneal injiziert.

Von den formolfixierten Lebern wurden in folgender Weise Paraffinschnitte und Autoradiographien angefertigt:

- a) Querschnitt durch den processus caudatus, 2-3 mm von der Vena cava caudalis entfernt.
- b) Querschnitt durch den processus caudatus ungefähr 5 mm vor seinem freien peripheren Ende.
- c) Längsschnitt durch die Mitte des ventralen Anteils des processus papillaris, also vom Hilus zum freien Rand.

Die mikroskopische Auswertung erfolgte bei 1250facher Vergrößerung durch meanderförmige Auszählung für insgesamt 6000 Hepatozyten. Daraus wurde der Prozentsatz markierter Hepatozyten bestimmt.

Die Auszählung der Präparate aus dem ventralen Anteil des processus papillaris (c) wurde wie folgt vorgenommen:

Mit Hilfe eines Okularzählrasters wurde die Achsenlänge des Schnittes bestimmt und dann eine Fläche, die jeweils 20 % dieser Strecke entsprach, hilusnah, bzw. peripher ausgezählt. Die näheren Einzelheiten der Versuchsbedingungen, bzw. Tiermaterial, Tötungszeitpunkt und Anfertigung der Autoradiographie sind die gleichen wie in Teil I (s. S. 1).

In einem Zusatzversuch wurde geprüft, ob sich Regenerationsunterschiede im lobus dexter lateralis nachweisen lassen. Dazu wurden je 5 Tiere einer

2/3 Resektion nach Higgins und Anderson unterzogen und 27 Std. post op. getötet. Eine Stunde vorher erhielten sie Thymidin 6-³H (0,8 μ C / g Körpergewicht, spez. Aktivität 5 C/mM) intraperitoneal injiziert. Die Schnittfläche für die autoradiographischen Präparate wurde durch die Mitte des Lappens gelegt, und zwar vom Hilus zum freien Rand. Entsprechend dem methodischen Vorgehen für den processus papillaris in der Versuchsserie II (s. S. 5) wurden dann für die hilusnahen, bzw. peripheren 20 % der Schnittfläche getrennt je 6000 Hepatozyten ausgezählt.

III. Methodik der Untersuchungen zum Einfluß einer lokalen Wundsetzung auf die Leberregeneration.

1. Modifizierung der Regeneration im processus caudatus nach lokaler Wundsetzung bei 75 % Hepatektomie.

Die Versuchsanordnung sollte die Frage klären, ob das Regenerationsmuster im processus caudatus nach 75 % Resektion durch eine lokale Wundsetzung verändert wird.

26 Ratten wurden in Gruppen zu 5 - 8 Tieren einer 75 % Hepatektomie unterzogen. Die Operationstechnik war die gleiche wie in Teil II beschrieben: 2/3 Resektion nach der Methode von Higgins und Anderson, außerdem Unterbindung und Abtragung des lobus dexter lateralis am Hilus.

Darüber hinaus wurde der processus caudatus 3-5 mm vor seinem spitz auslaufenden Ende durchtrennt. Der entfernte Gewebskegel hatte ein Feuchtgewicht von ca. 0,02 g. Die Größe der Wundfläche betrug unge-

fähr 10 mm^2 .

20, 27, 34 und 40 Stunden nach der Operation wurden die Tiere durch Nackenschlag getötet. 1. Stunde vorher wurde ihnen Thymidin $6\text{-}^3\text{H}$ ($0,8 \mu\text{C} / \text{g}$ Körpergewicht) intraperitoneal injiziert. Aus dem processus caudatus wurden nach der in Teil I ausführlich beschriebenen Methode folgende Paraffinschnitte für die Autoradiographie hergestellt:

- a) Querschnitt durch den processus caudatus 2-3 mm von der Vena cava entfernt
- b) Querschnitt durch den processus caudatus im Bereich der Wundsetzung. Dabei wurden die ersten Schnitte verworfen, solange makroskopisch nekrotisches Gewebe erkennbar war, und die folgenden ihrer Reihenfolge entsprechend auf den Objektträger aufgebracht. Um identische Zellkernzählung zu vermeiden, wurden auch hier 2 Zwischenschnitte verworfen. Bei der mikroskopischen Auswertung wurden die ersten (jeweils $5 \mu\text{m}$ dicken) Schnitte verworfen, solange sich größere Nekrosebezirke zeigten.

Von den folgenden Gewebsquerschnitten wurden bei 1250facher Vergrößerung jeweils 6000 Hepatozyten ausgezählt und der Prozentsatz markierter Zellen bestimmt. Die Auswertung erfaßte also einen Bereich, der 10 - 60 μm von der Wunde entfernt war.

2. Leberpunktion und Parenchymreaktion.

Die Leberpunktion ist heute eine Routinemethode in der Diagnostik der Lebererkrankungen. Es erschien

darum interessant zu untersuchen, ob eine Leberpunktion zu einer Reaktion des Leberparenchyms führt.

a) ohne gleichzeitige Teilhepatektomie:

Insgesamt 27 Ratten wurden in Dreiergruppen in Äthernarkose laparotomiert. Anschließend wurde der lobus dexter und sinister medialis je zweimal in ventrodorsaler Richtung punktiert. Da sich die Menghini-Nadel zu diesem Zweck nicht als vorteilhaft erwies, wurde eine Punktionsstanze konstruiert (s. Abbildung).

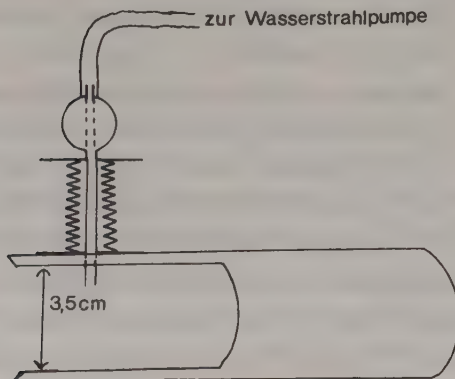


Abb. 1

Stanze zur Ausführung von Leberpunktionen (Beschreibung im Text)

Ein rundes Hostalenrohr wurde an einem Ende so ausgefräst, daß die stehengebliebenen Endstücke leicht über einen Leberlappen geschoben werden konnten. Das obere Endstück diente als Führungshilfe für die Punktionsnadel und Widerlager für die Feder, die seitlichen Fortsätze oberhalb der Feder für das Ausführen der Punktion.

An die Nadel wurde eine olivartig geformte Verdickung geschweißt zur Befestigung eines Schlauches, der an die Wasserstrahlpumpe führte.

Das untere Endstück wurde als Widerlager benutzt, um eine Punktion durch den ganzen Querschnitt des Lappens zu ermöglichen.

Mit dieser Einrichtung gelang es leicht, den punktierten Gewebszylinder zu entfernen. Die Nadel selbst war aus Edelstahl mit einem Durchmesser von 1 mm und einem geschliffenen freien Ende, um möglichst scharfe Stanzkanäle zu erzielen.

Die Tiere wurden 5, 15, 25, 35, 45, 55, 65, 74 und 92 Stunden nach der Punktion getötet. Eine Stunde vorher wurde ihnen $0,8 \mu\text{C/g}$ Körpergewicht Thymidin $6\text{-}^3\text{H}$ (spez. Akt. $5,0 \text{ C/mM}$ Radiochemical Centre Amersham) intraperitoneal injiziert. Anschließend wurden von beiden punktierten Lappen Paraffinschnitte und Autoradiographien hergestellt. Um den Stanzkanal gut beurteilen zu können, wurde eine zur Punktionsebene senkrechte Schnittfläche gewählt, so daß sich im Präparat eine annähernd runde Punktionsfläche zeigte.

Tiermaterial und Anfertigung der Autoradiographien entsprachen dem methodischen Vorgehen nach 2/3 Resektion.

Von vorneherein wurde erwartet, daß die Wundsetzung durch die Punktion einen nur geringen Effekt auf das Leberparenchym hat; darum wurden zwei Zusatzversuche mit dem Ziel gemacht, den regenerativen Wachstumsreiz zu verstärken, bzw. deutlicher werden zu lassen.

b) bei gleichzeitiger Teilhepatektomie:

3 Ratten wurden nach der Methode von Higgins und Anderson 2/3 hepatektomiert. Anschließend wurde der processus caudatus hilusnah und peripher punktiert. Die Tötung erfolgte 24 Std. nach der Operation. Eine Stunde vorher wurde TdR- ^3H ($0,8 \mu\text{C/g}$ Körpergewicht) intraperitoneal injiziert. Die Anfertigung der Autoradiographien des processus caudatus erfolgte in der oben angegebenen Weise.

In einem zweiten Versuch wurden 3 Ratten entsprechend Versuch II zu 75 % hepatektomiert und der processus caudatus ebenfalls hilusnah und peripher punktiert. Jedem Tier wurde insgesamt dreimal (19, 26 und 33 Std. nach der Operation) Thymidin 6- ^3H ($0,8 \mu\text{C/g}$ Körpergewicht) intraperitoneal injiziert. Die Tötung erfolgte durch Nackenschlag 34 Std. post op. Paraffinschnitte und Autoradiographien von processus caudatus wurden wie oben beschrieben angefertigt.

ERGEBNISSE

I. Das Proliferationsvermögen des Restparenchyms in verschiedenen Leberlappen nach 2/3 Resektion.

Bei der Bestimmung des ^3H -TdR-MI im Gewebe des lobus dexter lateralis ergibt sich ein deutlicher zweigipfliger Kurvenverlauf (Abb. 2, Tab. 2).

15 Std. postop. sind noch keine Zellen in die DNS-Synthese eingetreten. Nach 20 Std. befinden sich bereits 10,18 % in der S-Phase. 27 Std. postop. ist mit 23,36 % das Maximum markierter Hepatozyten erreicht. 34 Std. nach der Operation zeigt sich ein Abfall auf 9,52 %, und nach 40 Std. der zweite, niedrigere Gipfel mit 15,08 %. Dann führt der weitere Verlauf zu einem kontinuierlichen Abfall auf 5,2 % nach 48 Std. und 3,92 % nach 56 Std.

In den Schnitten aus dem processus caudatus und dem ventralen Anteil des processus papillaris findet sich ein gleichartiger Verlauf der DNS-Synthesekurven (Abb. 3, Tab. 3). Sie unterscheiden sich aber in zwei wesentlichen Punkten vom ^3H -TdR-MI im Lebergewebe des lobus dexter lateralis, der zwar von anderen Tieren, aber unter völlig identischen Versuchsbedingungen gewonnen wurde.

Nach 15 Std. finden sich nur wenige markierte Zellen: 0,1, bzw. 0,04 %. Nach 20 Std. sind es bereits 7,84, bzw. 6,54 %. 27 Std. nach der Operation ist der Höchstwert erreicht mit 13,03, bzw. 11,81 %. Die DNS-Synthesemaxima im processus caudatus und ventralen Anteil des processus papillaris liegen also deutlich niedriger als die im lobus dexter lateralis gefundenen Werte.

TABELLE 2

Thymin-³H-Markierungsindex der Leberparenchymzellen im lobus dexter lateralis der Ratte nach 2/3 Hepatektomie.

	Stunden nach Teilhepatektomie						
	15	20	27	34	40	48	56
Prozent	0	12,8	11,8	5,0	10,5	6,0	5,1
markier-	0	12,0	30,0	8,6	12,5	4,0	5,2
ter Hepa-	0	10,8	20,8	10,0	20,5	6,1	3,0
tozyten	0	4,5	31,9	13,0	13,2	6,0	4,1
	0	10,8	22,4	11,0	18,7	3,9	2,2
n		5	5	5	5	5	5
$\bar{x}$		10,18	23,38	9,52	15,08	5,2	3,92
$s\bar{x}$		1,46	3,59	1,33	1,91	0,5	0,58
S		3,28	8,03	2,99	4,29	1,14	1,30

- n = Anzahl der Versuchstiere
 $\bar{x}$ = Mittelwert des Markierungsindex einer Gruppe
 $s\bar{x}$ = Mittlerer Fehler des Mittelwerts
S = Standardabweichung

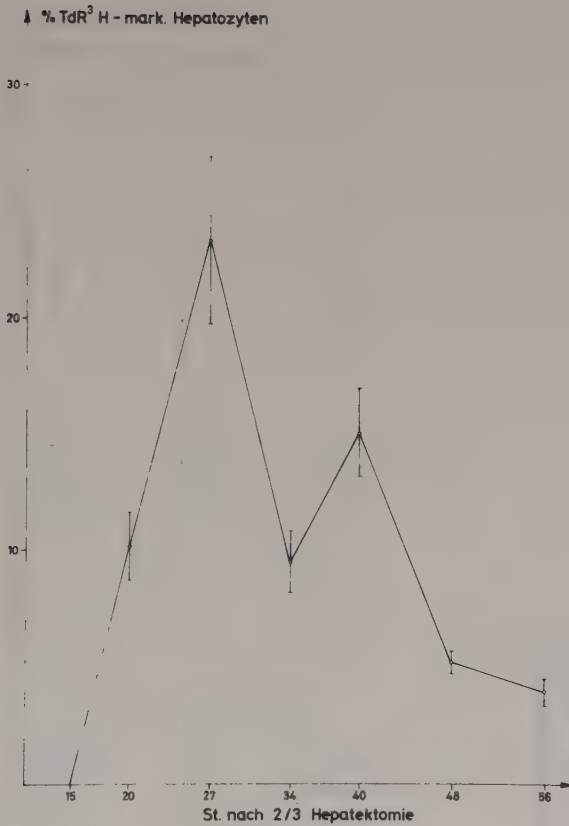


Abb. 2

DNS-Synthese im lobus dexter lateralis nach 2/3 Hepatektomie

Darstellung des TdR-³H-Markierungsindex in Abhängigkeit von der Zeit nach Teilhepatektomie

Mittelwerte der Gruppen (n = 5) und mittlerer Fehler des Mittelwerts (vertikale Linien)

TABELLE 3

Thymidin-³H-Markierungsindex der Leberparenchymzellen im processus caudatus und ventralen Anteil des processus papillaris der Ratte nach 2/3 Hepatektomie.

Stunden nach Teilhepatektomie																
15		20		27		34		40		48		56				
a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b			
Prozent	0.1	0.0	4.7	3.5	8.7	8.7	14.7	6.7	6.7	5.1	6.1	9.1	4.8	4.1		
markier-	0.4	0.2	4.3	9.1	10.5	7.8	4.6	6.7	8.1	7.4	5.4	4.3	4.4	3.1		
te Hepato-	0.0	0.0	13.6	12.1	3.5	3.9	5.4	6.1	4.7	3.6	4.2	5.9	4.5	3.4		
zyten	0.0	0.0	13.5	6.1	18.3	14.6	7.2	7.7	5.0	5.3	2.9	3.9	5.1	4.5		
	0.0	0.0	3.1	1.9	16.4	19.3	12.6	14.9	7.4	5.9	4.4	4.6	2.9	2.4		
					20.8	16.6										

n	5	5	5	5	6	6	5	5	5	5	5	5	5	
$\bar{x}$	0.1	0.04	7.84	6.54	13.03	11.81	8.9	8.42	6.3	5.43	4.6	5.56	4.34	3.5
$s\bar{x}$	0.0	0.0	2.34	1.84	2.68	2.42	2.0	1.64	0.84	0.6	0.53	0.94	0.37	0.36
S	0.17	0.1	5.24	4.13	6.57	5.43	4.49	3.66	1.7	1.37	1.22	2.11	0.84	0.82

n	=	Anzahl der Versuchstiere
$\bar{x}$	=	Mittelwert des Markierungsindex einer Gruppe
$s\bar{x}$	=	Mittlerer Fehler des Mittelwerts
S	=	Standardabweichung
a	=	processus caudatus
b	=	ventraler Anteil des processus papillaris

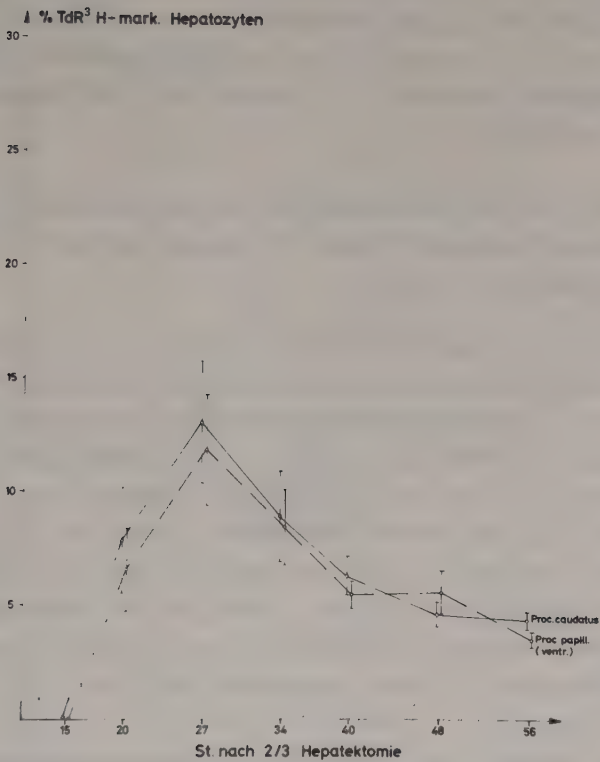


Abb. 3

DNS-Synthese im processus caudatus und ventralen Anteil des processus papillaris nach 2/3 Hepatektomie

Darstellung des TdR-³H-Markierungsindex in Abhängigkeit von der Zeit nach Teilhepatektomie

processus caudatus : durchgezogene Linie

ventraler Anteil des processus papillaris : gestrichelte Linie

Mittelwerte der Gruppen (n = 5-6) und mittlerer Fehler des Mittelwerts (vertikale Linien)

Ein zweiter Synthesegipfel, wie er im lobus dexter lateralis auftritt, läßt sich im processus caudatus und papillaris nicht feststellen. Vielmehr zeigt sich ein kontinuierlicher Abfall des Markierungsindex auf ein Plateau von ca. 4,5 % nach 48 und 56 Std.

II. Das Proliferationsvermögen des Restparenchyms in verschiedenen Leberlappen und seine Modifikation innerhalb der Lappen nach 75 % Resektion.

Die Verlaufskurven der Markierungsindices im processus caudatus und ventralen Anteil des processus papillaris (Abb. 4 u. 5, Tab. 4) unterscheiden sich grundsätzlich von den entsprechenden nach 2/3 Hepatektomie (Abb. 3, Tab. 3). Dort lag das Maximum markierter Hepatozyten 27 Std. postoperativ mit 13,03, bzw. 11,81 %. Nach der ausgedehnteren Resektion von 75 % der Lebermasse ist das DNS-Synthesemaximum um 7 Std. verschoben und ist erst nach 34 Std. erreicht. Außerdem sind die Werte in beiden Lappen hilusnah und peripher um mindestens 10 % höher als nach Entfernung von 2/3 des Lebergewebes.

Bei jeweils 5 - 14 Tieren wurde in beiden Lappen getrennt hilusnah und peripher ausgezählt. Die entsprechenden Mittelwerte der hilusnahen Markierungsindices liegen zu allen Zeitpunkten höher als die zugehörigen aus peripheren Lappenbezirken. Mit Hilfe des Studenttestes wurde diese Aussage auf ihre statistische Wahrscheinlichkeit geprüft. Wie zu erwarten war, ergab sich bei Einbeziehung aller Werte ohne entsprechende Partnerwertpaarung wegen des zu geringen Unterschiedes bei gleichzeitiger großer biologischer Streuung der Gesamtzahl der Versuchstiere einer Zeitgruppe keine Signifikanz. Alle Werte betragen $p > 0,1$.

- 17 -

 $p > 0.1$

- 18 -

Zeit nach Operation	34 Stunden					40 Stunden				
	I			II		I			II	
	a	b	%	a	b	a	b	%	a	b
Prozent	10.9	6.4	58.7	12.6	7.3	57.93	6.1	11.8	193.44	
markier-	19.2	12.0	62.5				7.6	9.8	128.94	
te Hepa-	41.1	36.6	89.05				11.1	12.2	109.9	
tozyten	16.6	16.6	100.0	16.5	14.5	87.87	24.1	14.3	59.33	
	22.1	20.2	91.4	36.4	13.3	36.53	8.7	12.3	141.37	
	47.2	46.7	98.94	54.2	39.5	72.87	12.2	12.4	101.63	
	39.0	33.3	85.38	39.1	34.0	86.95	8.5	8.1	95.29	7.7
							11.9	9.8	82.35	8.3
							27.4	27.7	101.09	10.4
							43.3	21.2	48.96	21.1
							22.3	24.4	109.4	28.1
							13.2	11.6	87.87	13.8
							16.8	15.0	89.28	18.2
							28.0	33.6	120.0	14.5
n	7	7		5	5		14	14	8	8
$\bar{x}$	28.01	24.54		31.76	21.72		17.22	16.0	17.45	17.58
sx	5.33	5.52		7.67	6.31		2.82	2.05	3.02	3.17
S	14.12	14.61		17.16	14.12		10.55	7.68	8.56	8.97
	$p > 0.1$			$p > 0.1$			$p > 0.1$		$p > 0.1$	

Legende zu Tabelle 4:

- n = Anzahl der Versuchstiere
- $\bar{x}$ = Mittelwert des Markierungsindex einer Gruppe
- sx = Mittlerer Fehler des Mittelwerts
- S = Standardabweichung
- p = Signifikanz der Differenz des Markierungsindex zwischen hilusnahen und peripheren Bereichen
- I = processus caudatus
- II = ventraler Anteil des processus papillaris
- a = hilusnahe
- b = periphere
- % = Schnittfläche
- % = Markierungsindex peripherer Lappenbereiche in Prozent hilusnaher, wobei diese gleich 100 % gesetzt sind.

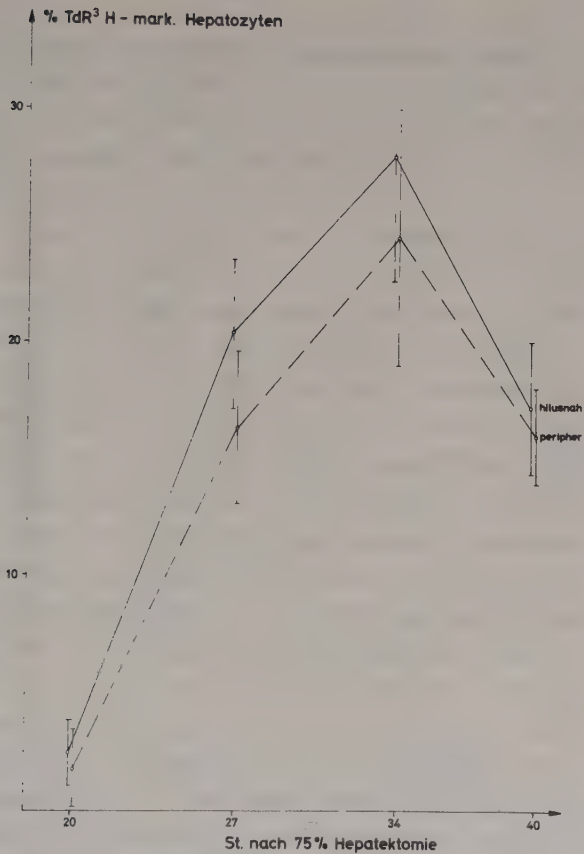


Abb. 4

DNS-Synthese im processus caudatus nach 75 % Hepatektomie
Darstellung des TdR-³H-Markierungsindex in Abhängigkeit
von der Zeit nach Teilhepatektomie und getrennter Auswer-
tung für hilusnahe und periphere Lappenbezirke

hilusnahe Bezirke : durchgezogene Linie

periphere Bezirke : gestrichelte Linie

Mittelwerte der Gruppen (n = 5-14) und mittlerer Fehler des
Mittelwerts (vertikale Linien)

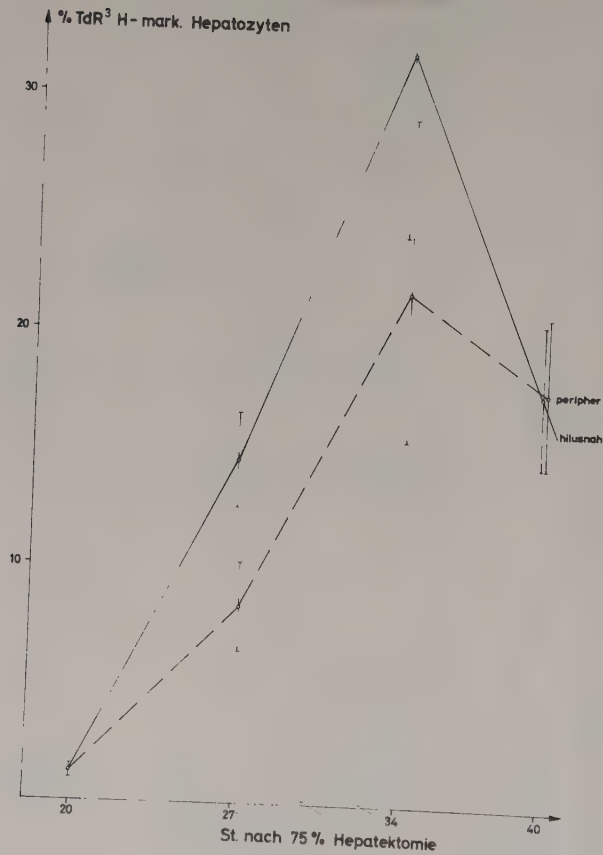


Abb. 5

DNS-Synthese im ventralen Anteil des processus papillaris nach 75 % Hepatektomie

Darstellung des TdR-³H-Markierungsindex in Abhängigkeit von der Zeit nach Teilhepatektomie und getrennter Auswertung für hilusnahe und periphere Lappenbezirke

hilusnahe Bezirke : durchgezogene Linie

periphere Bezirke : gestrichelte Linie

Mittelwerte der Gruppen (n = 5-8) und mittlerer Fehler des Mittelwerts (vertikale Linien)

Vergleicht man allerdings die zusammengehörigen Werte der jeweiligen Einzeltiere, so zeigt sich für alle Zeitpunkte mit Ausnahme der 40-Stunden-Werte peripher ein deutlich verringerter Markierungsindex gegenüber hilusnahen Bereichen.

Um diese Beziehung noch besser zu verdeutlichen, wurden die Markierungsindices der peripheren Lappenbezirke als prozentualer Anteil der hilusnahen ausgedrückt, wobei letztere gleich 100 % angesetzt wurden (Tab. 4). Darauf wurde versucht, die statistische Wahrscheinlichkeit, daß es sich doch um zwei verschiedene Populationen handelt, mit Hilfe des verteilungsfreien Wilcoxon-Testes für Paardifferenzen zu prüfen. Mit Hilfe dieses Testens kann ermittelt werden, ob die Differenzen zweier verbundener Stichproben symmetrisch mit Median = 0 verteilt sind. Die Alternativhypothese ist bei Voraussetzung der Symmetrie für die Verteilung beider Stichproben die Ungleichheit der Mediane, d. h., der Median der Differenzen ist ungleich Null. Kann man die Symmetrie nicht für beide Stichproben voraussetzen, ist die Gegenhypothese Verschiedenheit der Verteilungen beider Stichproben. Man bildet die Summe der positiven und negativen Rangzahlen und benutzt als Testgröße die kleinere der beiden Rangsummen. Die Nullhypothese wird verworfen, wenn der berechnete R-Wert gleich oder kleiner als der kritische Wert ist.

Der Test macht keine Aussage bei $n = 5$. Da es sich aber in den entsprechenden Fällen (z. B. 20, 27 und 34 Std. Unters. des processus papillaris hilusnah und peripher) immer um gleichsinnig positive Differenzen handelt, darf man mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit annehmen, daß der Test diesen Trend bei einer größeren Zahl von Werten durch eine signi-

fikante Aussage bestätigen würde.

Eine eindeutige Aussage läßt sich für die Werte im processus caudatus 27 und 34 Std. post op. machen. 27 Std. post op. liegt der berechnete R-Wert unter dem kritischen Wert 3 für $p = 0,01$, d. h., mit 99 % Wahrscheinlichkeit handelt es sich um verschiedene Populationen.

34 Std. post op. liegt der R-Wert unter dem kritischen Wert 2 für $p = 0,05$, d. h., mit 95 % Wahrscheinlichkeit handelt es sich um verschiedene Populationen.

Für die 40-Stunden-Werte in beiden Lappen wird der Test unempfindlich, da es sich um eine extrem asymmetrische Verteilung handelt.

Eine genaue Betrachtung der zusammengehörigen Einzelwerte für 40 Std. zeigt zwar wesentlich geringere absolute Werte (ca. 10 %) gegenüber den Tieren 34 Std. post op., auffällig ist aber die Tatsache, daß in der überwiegenden Zahl der Fälle die Markierungsindices der peripheren Lappenbezirke höher liegen als hilusnah.

In einem Zusatzversuch wurde geprüft, ob sich solche Regenerationsunterschiede auch im lobus dexter lateralis nachweisen lassen, 27 Std. nach einer $2/3$ Hepatektomie. Die Ergebnisse sind in Tab. 5 dargestellt und entsprechen mit 22,06, bzw. 22,08 % dem vergleichbaren 27-Stunden-Wert in Versuchsserie I (Tab. 2): Dort ergab sich bei undifferenzierter Auszählung über den ganzen Lappen ein Markierungsindex von 23,38 %.

Es fällt auf, daß es in keinem Fall möglich war, eindeutige Markierungsunterschiede zwischen hilusnahen und peripheren Bezirken festzustellen.

TABELLE 5

Thymidin-³H-Markierungsindex der Leberparenchymzellen hilusnaher und peripherer Bereiche des lobus dexter lateralis der Ratten 27 Std. nach 2/3 Hepatektomie.

	a	b	%
	23.8	24.2	101.68
	19.4	19.2	98.96
	16.5	16.5	100.0
	30.5	30.1	98.67
	20.1	20.4	101.44
n	5	5	
$\bar{x}$	22.06	22.08	
s $\bar{x}$	2.41	2.36	
S	5.39	5.27	
p	> 0.1		

Legende zu Tabelle 5:

- n = Anzahl der Versuchstiere
- $\bar{x}$ = Mittelwert des Markierungsindex einer Gruppe
- s $\bar{x}$ = Mittlerer Fehler des Mittelwerts
- S = ^{1/2} Standardabweichung
- p = Signifikanz der Differenz des Markierungsindex zwischen hilusnahen und peripheren Bereichen
- % = Markierungsindex peripherer Lappenbereiche in Prozent hilusnaher, wobei diese gleich 100 % gesetzt sind
- a = hilusnahe Schnittflächen
- b = periphere Schnittflächen

Mit anderen Worten: der lobus dexter lateralis scheint sich wegen noch zu erörternder Voraussetzungen in seinem regenerativen Verhalten wie eine biologische Einheit zu verhalten.

III. Der Einfluß einer lokalen Wundsetzung auf die Leberregeneration.

1. Modifizierung der Regeneration im processus caudatus nach lokaler Wundsetzung bei 75 % Hepatektomie.

In einem früheren Versuch wurde nach 75 % Hepatektomie der Markierungsindex im processus caudatus in hilusnahen und peripheren Lappenbezirken untersucht. 20, 27 und 34 Std. nach der Operation wurde ein geringer Abfall der Zahl markierter Hepatozyten von hilusnah nach peripher festgestellt (Abb. 4, Tab. 4). Nur 40 Std. postoperativ war bei einer größeren Zahl von Tieren der periphere Markierungsindex gleich oder höher als im hilusnahen Lappengewebe.

In diesem Versuch war unter sonst gleichen Bedingungen das distale Ende des processus caudatus entfernt worden. Die peripheren Lappenbezirke waren also in diesem Fall zusätzlich dem Einfluß einer lokalen Wunde ausgesetzt.

20 Std. nach der Operation finden sich hilusnah bereits 8,16 % der Hepatozyten im Bereich der Wunde, 5,06 % peripher in DNS-Synthese (Abb. 6, Tab. 6).

Nach 27 Std. sind es 17,12, bzw. 13,04 %. 34 Std. postop. ist das Maximum erreicht mit 32,3, bzw. 25,2 %. Nach 40 Std. ist der Markierungsindex auf 15,06, bzw. 12,58 % abgefallen. Wie ein Vergleich der Ergebnisse zeigt (Tab. 4 und 6), ist das Regenerationsvermögen des hilusnahen, bzw. peripheren Lappenbezirks im processus

TABELLE 6

Thymidin-³H-Markierungsindex der Leberparenchymzellen hilusnaher und peripherer Bezirke des processus caudatus der Ratte nach 75 % Hepatektomie und peripherer Wundsetzung im processus caudatus.

	Stunden nach Teilhepatektomie											
	20			27			34			40		
	a	b	%	a	b	%	a	b	%	a	b	%
Prozent	5.7	0.2	3.5	20.4	15.7	76.96	47.8	42.6	89.12	16.8	15.6	92.85
mar-	8.7	7.5	86.2	15.0	11.2	74.66	37.7	21.0	55.7	21.0	19.3	91.9
kier-	12.0	8.1	67.5	9.6	7.3	76.04	50.5	42.7	84.55	8.3	7.3	87.95
te	4.4	3.3	75.0	10.7	7.1	66.35	40.2	34.8	86.56	9.7	8.5	87.62
Hepa-	10.0	6.2	62.0	29.9	23.9	79.9	18.6	12.9	69.35	21.6	17.3	80.09
tozy-							28.7	25.2	87.8	13.0	7.5	57.69
ten							24.0	13.4	55.83			
							10.9	9.0	82.56			
n	5	5		5	5		8	8		6	6	
$\bar{x}$	8.16	5.06		17.12	13.04		32.3	25.2		15.06	12.58	
$\bar{sx}$	1.38	1.46		3.71	3.13		4.98	4.76		2.31	2.21	
S	3.10	3.28		8.31	7.01		14.09	13.47		5.67	5.42	
p	> 0.1			> 0.1			> 0.1			> 0.1		

- n = Anzahl der Versuchstiere
- $\bar{x}$ = Mittelwert des Markierungsindex einer Gruppe
- $\bar{sx}$ = Mittlerer Fehler des Mittelwerts
- S = Standardabweichung
- p = Signifikanz der Differenz des Markierungsindex zwischen hilusnahen und peripheren Lappenbereichen
- a = hilusnahe Schnittflächen
- b = periphere (mit Wundsetzung)
- % = Markierungsindex peripherer Lappenbereiche in Prozent hilusnaher, wobei diese gleich 100 % gesetzt sind.

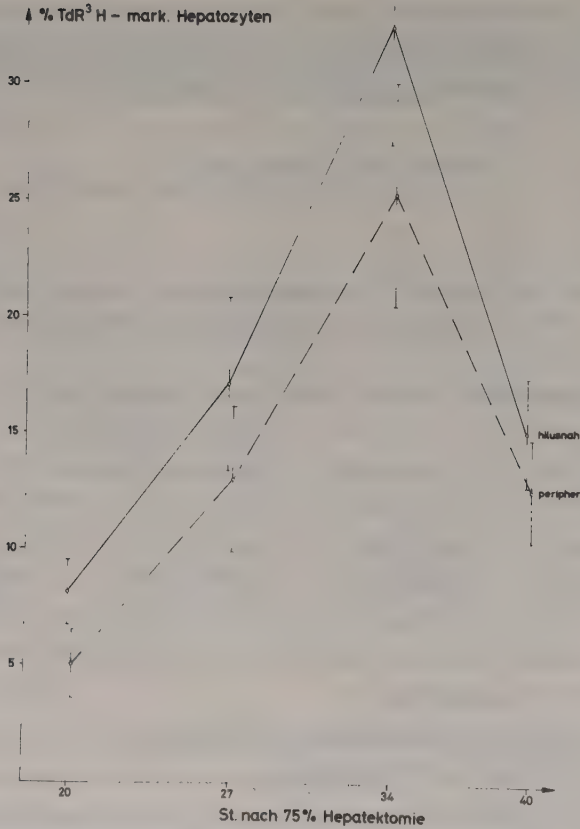


Abb. 6

DNS-Synthese im processus caudatus nach 75 % Hepatektomie und peripherer Wundsetzung in diesem Lappen

Darstellung des TdR-³H-Markierungsindex in Abhängigkeit von der Zeit nach Teilhepatektomie und getrennter Auswertung für hilusnahe und periphere Lappenbezirke

hilusnahe Bezirke : durchgezogene Linie

periphere Bezirke (mit Wundsetzung) : gestrichelte Linie

Mittelwerte der Gruppen (n = 5-8) und mittlerer Fehler des Mittelwerts (vertikale Linien)

caudatus auch nach Wundsetzung sowohl in Ausmaß als auch Verlauf etwa gleich dem nach 75 % Hepatektomie ohne lokale Wundsetzung in der Peripherie. Eine Signifikanz der Differenz zwischen Tab. 4 und 6 konnte im t-Test nicht festgestellt werden. Auch nach der Wundsetzung zeigt sich ein geringer Abfall des Markierungsindex von hilusnah nach peripher. Eine signifikante Aussage mit Hilfe des Student-testes war wiederum nicht möglich, da die P-Werte größer als 0,1 waren. Darum wurde der periphere Markierungsindex für jedes Einzeltier in % des hilusnahen Wertes ausgedrückt. Zu allen erfaßten Zeitpunkten und für alle Versuchstiere liegt die Zahl DNS-synthetisierender Hepatozyten in der Peripherie unter der im hilusnahen Bereich. Man darf daher für die 20-, bzw. 27-Std. -Werte, für die nur 5 Einzelmessungen vorliegen, annehmen, daß sich dieser Trend bei einer größeren Zahl auch statistisch bestätigen ließe.

Für die Gruppen 34 und 40 Std. postop. konnte wegen des größeren Stichprobenumfanges der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen angewandt werden. 34 Std. postop. liegt der berechnete R-Wert unter dem kritischen Wert 1 für $P = 0,01$, d. h. , mit 99 % Wahrscheinlichkeit handelt es sich um zwei verschiedene Populationen.

40 Std. postop. liegt der berechnete R-Wert unter dem kritischen Wert 2 für $P = 0,05$, d. h. , mit 95 % Wahrscheinlichkeit handelt es sich um 2 verschiedene Populationen.

Im Gegensatz zu den 40-Std.-Werten der Serie II (75 % Hepatektomie ohne periphere Wundsetzung) bleibt hier der Markierungsindex für das periphere Wundgebiet im

processus caudatus für alle Tiere niedriger als im hilus-nahen Bereich.

Daß es sich dabei nicht um einen Zufallsbefund handelt, zeigt Tab. 7 (S. 28a). Dort sind die Markierungsindices aus dem ventralen Anteil des processus papillaris der gleichen Tiere 40 Std. nach der Operation festgehalten. Die DNS-Synthese ist in den peripheren Lappenbezirken bei einem Teil der Tiere höher als in hilusnahen Bereichen, und zeigt damit die gleiche Tendenz wie sie bei den 40-Std.-Tieren nach 75 % Hepatektomie, aber ohne Wundsetzung im processus caudatus und ventralen Anteil des processus papillaris gefunden wurde. (Tab. 4).

2. Leberpunktion und Parenchymreaktion

a) ohne gleichzeitige Teilhepatektomie.

5 Std. nach der Punktion findet man eine nekrotische Zone mit zahlreichen Erythrozyten und einzelnen Leukozyten, vereinzelt pyknotischen Hepatozytenkernen und -kerntrümmern und einen leukozytären Randsaum, der gelegentlich in Verbindung zu den benachbarten Sinusoiden steht. Der Punktionsbezirk ist scharf gegen die Umgebung abgegrenzt. Eine morphologisch sichtbare Schädigung der Leberzellen in der Punktionszone ist mit lichtmikroskopischen Methoden nicht nachzuweisen. Allerdings findet sich jetzt und später eine ödematöse Schwellung der Leberzellbalken und Verbreiterung der Sinus.

10 Std. später hat sich das Bild noch nicht geändert. Nach 25 Std. ist ein Teil der Erythrozyten abgebaut. Im Randgebiet finden sich vereinzelt markierte Fibroblasten.

TABELLE 7

Thymin-³H-Markierungsindex der Leberparenchymzellen hilusnaher und peripherer Bereiche des ventralen Anteils des processus papillaris der Ratte 40 Std. nach 75 % Hepatektomie und peripherer Wundsetzung des processus caudatus.

	a	b	%
	14.3	15.5	108.39
	27.8	24.4	87.77
	10.9	10.8	99.08
	8.2	8.7	106.1
	13.1	13.1	100.0
	9.5	10.2	107.37
n	6	6	
$\bar{x}$	13.96	13.78	
s $\bar{x}$	2.91	2.34	
S	7.14	5.72	
p	> 0.1		

Legende zu Tabelle 7:

- n = Anzahl der Versuchstiere
- $\bar{x}$ = Mittelwert des Markierungsindex einer Gruppe
- s $\bar{x}$ = Mittlerer Fehler des Mittelwerts
- S = Standardabweichung
- p = Signifikanz der Differenz des Markierungsindex zwischen hilusnahen und peripheren Bereichen
- % = Markierungsindex peripherer Lappenbereiche in Prozent hilusnaher, wobei diese gleich 100 % gesetzt sind
- a = hilusnahe Schnittflächen
- b = periphere Schnittflächen

35 Std. nach der Punktion sind diese deutlich vermehrt, und rücken langsam zum Zentrum der Nekrosezone vor. Am Rand beginnt die bindegewebige Organisation mit einsprossenden Fibroblasten und Endothelzellen. Leukozyten befinden sich nur noch in der Randzone.

Ab 45 Std. fällt die Schrumpfung der Punktionsfläche auf. Die Leberzellbalken der wundnahen Bezirke rücken wieder zusammen. Im Zentrum findet sich Fibrin. Die Markierung von Fibroblasten rückt weiter zentral vor. Gelegentlich, auch noch nach 92 Std., kommt es zu einer Nachblutung im zentralen Bezirk. Nach 65 Std. erscheinen im Randgebiet vermehrt rundkernige Zellen.

5 Std. nach der Punktion hat der Wundbezirk einen mittleren Durchmesser von 0,78 mm und einer entsprechenden Kreisfläche von $0,15 \text{ mm}^2$.

92 Std. nach der Punktion beträgt der mittlere Durchmesser nur noch 0,26 mm ($F = 0,017 \text{ mm}^2$). Das ist eine Abnahme um fast 90 %. In allen Präparaten sieht man einzelne markierte Hepatozyten, die sich gelegentlich auch im Randgebiet befinden.

Bei der allgemein geringen Markierung von Leberparenchymzellen ließ sich nicht entscheiden, ob die Wundsetzung durch die Punktion einen Einfluß auf die Regeneration hat. Darum wurden zwei Zusatzversuche gemacht mit dem Ziel, die Beeinflussung der Regenerationsaktivität deutlicher werden zu lassen.

2 b) Leberpunktion und Parenchymreaktion bei gleichzeitiger Teilhepatektomie.

Die Tiere mit 2/3 Hepatektomie und Punktion des processus caudatus zeigten erwartungsgemäß eine relativ starke Markierung der Parenchymzellen. Im Zentrum der durch die

Darstellung einer Punktionswunde und des benachbarten Leberparenchyms im processus caudatus bei gleichzeitiger 75 % Hepatektomie und Dreifach-Markierung mit TdR- H- und unterschiedlicher Vergrößerung

Zustand 34 Stunden nach dem Eingriff

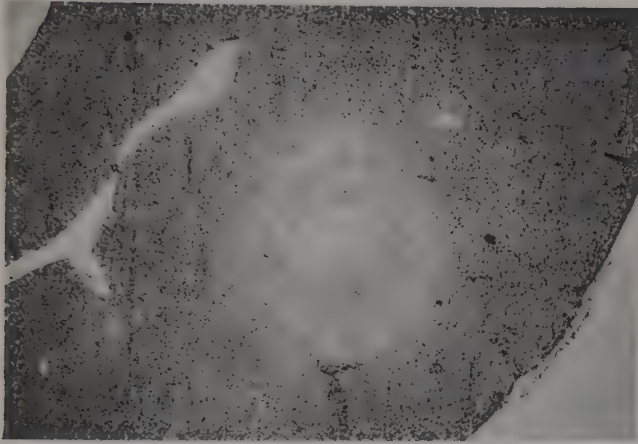


Abb. 7. Vergrößerung 25-fach

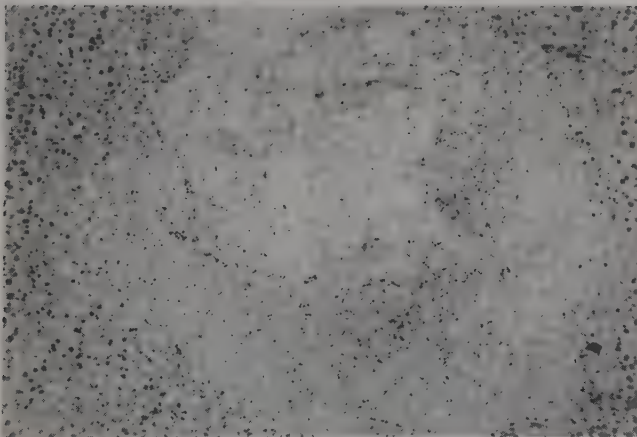


Abb. 8. Vergrößerung 60-fach

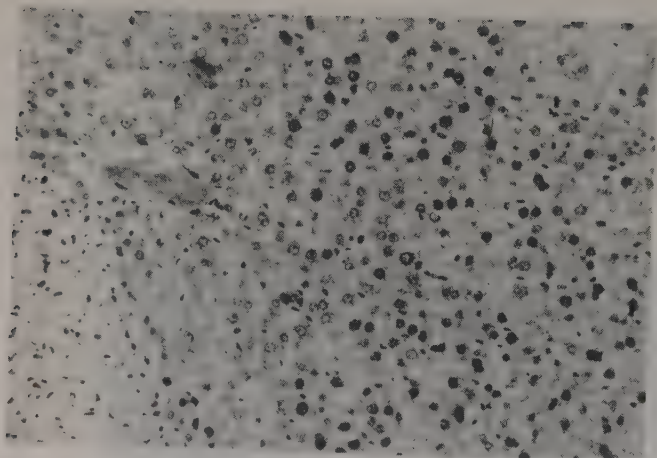


Abb. 9 a

Vergrößerung
160-fach

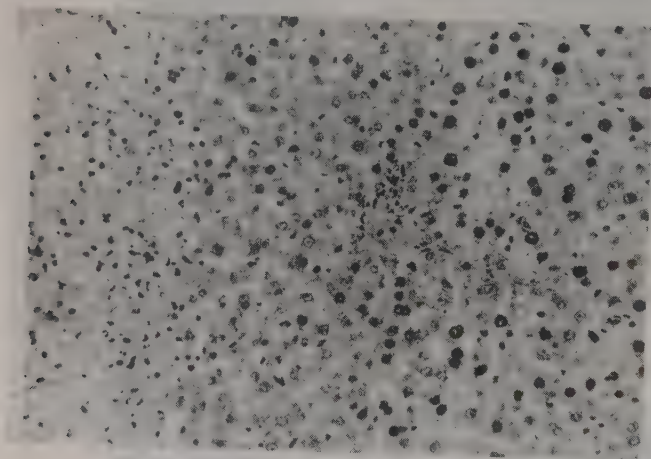


Abb. 9 b

Vergrößerung
160-fach

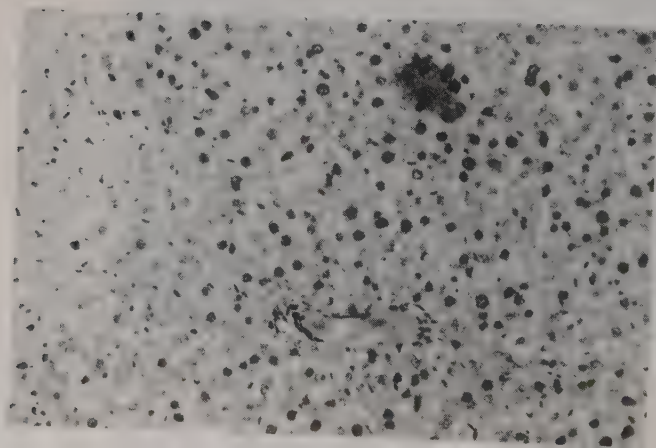


Abb. 9 c

Vergrößerung
160-fach

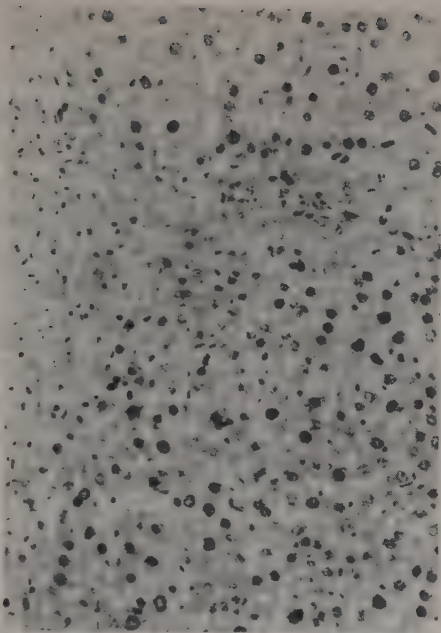


Abb. 9 d

Vergrößerung
160-fach

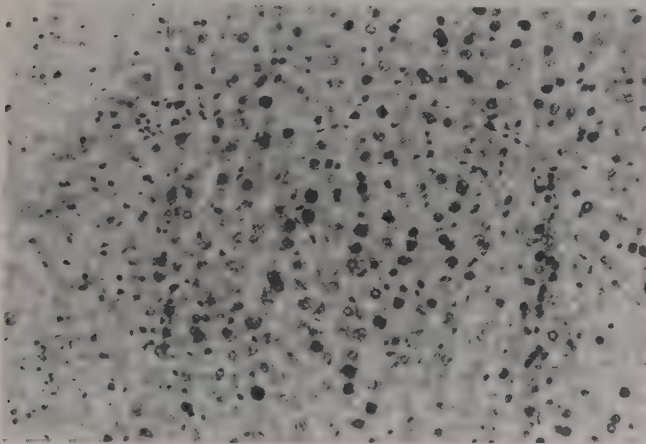


Abb. 9 e

Vergrößerung
160-fach

Abb. 9 a - e

Darstellung der Randbezirke einer Punktionswunde und ihre Beziehung zur benachbarten Läppchenstruktur im processus caudatus.

In Abb. 9 a reicht der Wundbezirk bis zu einer Vena centralis, in Abb. 9 b - d befindet sich je ein Portalfeld in der Nachbarschaft der Punktionswunde, in Abb. 9 e sind vorwiegend intermediäre Läppchenbereiche dargestellt.

Die Randbezirke der Punktionswunde befinden sich jeweils links im Bild.

Punktion gesetzten Nekrose befanden sich Leberzellkerne, Kerentrümmer, Fibrinfäden, Erythrozyten; Leukozyten sah man besonders im Zentrum und in der Randzone. In der unmittelbaren, morphologisch intakten Nachbarschaft konnte keine Änderung des Markierungsindex festgestellt werden.

Bei den Tieren mit 75 % Hepatektomie (Mehrfachmarkierung) und Punktion des processus caudatus zeigte der Punktionsbezirk zentral vor allem Fibringerinnsel, am Rand vereinzelt Leukozyten und gerade beginnende Bindegewebeinsprossung. (Abb. 7, 8, 9 a - e). Wegen des Tötungszeitpunkts und der Mehrfachmarkierung war die Zahl der DNS-synthetisierenden Hepatozyten sehr hoch. Die Abbildungen 9 a - e sind Ausschnitte aus dem Randbezirk einer Punktionswunde. Die Markierung im Grenzgebiet war nicht gleichmäßig, z. B. sieht man in Abb. 9 a und b eine Reduktion der Markierungsdichte in dem der Nekrose benachbarten Bereich, außerdem pyknotische und vakuolig veränderte Hepatozytenkerne. Bei Beachtung der funktionellen Läppchenstruktur war eine DNS-Synthese intra-lobulär besonders in den intermediären Bezirken vorhanden. Vereinzelt fanden sich markierte Parenchymzellen in enger Nachbarschaft der Nekrosezone, z. B. in Abb. 9 a, c, d.

Trotz genauer Ausmusterung der Präparate konnte aber ein charakteristisches Markierungsmuster für eine Hemmung oder Förderung der Regeneration durch die Punktionswunde nicht eindeutig gefunden werden.

DISKUSSION

Über Ablauf und Modifizierung der Leberparenchymregeneration liegt inzwischen eine große Zahl von Übersichtsarbeiten vor (Harkness, 1957, Glinos, 1958, Leduc, 1964, Altmann, 1966, Stöcker, 1966, McMinn, 1969, Schindler, 1969, Grundmann und Seidel 1969, Bucher, 1971, Sigel, 1972). Im Rahmen dieser Untersuchung mag es daher genügen, die bekannten Ergebnisse, soweit sie das Thema dieser Arbeit nicht unmittelbar betreffen, nur kurz zu streifen.

1.1 Physiologisches Ersatzwachstum

Ein gutes Schema zur Einordnung des regenerativen Verhaltens verschiedener Zellsysteme hat Cowdry (1942, 1953) aufgestellt; danach werden die Parenchymzellen der Leber als reversibel postmitotisch bezeichnet, d. h., sie können nur unter bestimmten Voraussetzungen wieder in den Mitosezyklus eintreten. Die DNS-Synthese in der Leber der Ratte fällt nach einem transitorischen kurzen Anstieg post partum ab. Spätestens am 24. Tag verlangsamt sich der Proliferationsmodus, und bei der erwachsenen Ratte sind die Phasenlängen des Zellteilungszyklus etwa verdoppelt (Post und Hoffman, 1964, Stöcker und Heine, 1965). Während des physiologischen Ersatzwachstums befinden sich ungefähr 0,1 bis 0,26 % der Hepatozyten in der S-Phase (Grisham, 1962, Oehlert et al, 1962, Stöcker et al, 1964, Schultze, 1968), und 0,01 bis 0,1 % in der Mitosephase (Brues und Marble, 1937, Stöcker et al, 1964).

1.2 Frühveränderungen nach Teilhepatektomie

Nach einer Teilhepatektomie erfolgt offensichtlich eine Umschaltung auf den schnellen Proliferationsmodus der jugendlichen Rattenleber, wie die wesentlich verkürzten Zellteilungszeiten zeigen.

Zunächst aber läuft auf der zellulären Ebene eine Reihe von Vorgängen ab, deren Bedeutung im einzelnen umstritten ist, die aber im wesentlichen sicher Ausdruck einer funktionellen Belastung und/oder einer unspezifischen Schädigung sind und keine auslösenden Faktoren für die DNS-Synthese darstellen.

Als früheste Zytoplasmareaktion kommt es wegen der Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels zur Glykogenolyse. Weiter werden Mitochondrienschwellung, Vermehrung von Lysosomen, Verfettung, Veränderungen an Golgiapparat und endoplasmatischem Reticulum und Aktivitätsänderungen verschiedener Enzyme beschrieben (Zusammenfassung und Literatur: Grundmann und Seidel, 1969).

2. Die regeneratorsche DNS-Synthese

2.1 Literaturübersicht

Die DNS-Synthese als Vorläufer der nachfolgenden Zellteilung beginnt 16 - 18 Std. nach der Operation (Oehlert et al, 1962, Grisham, 1962, Edwards und Koch, 1964, Stöcker, 1966, Fabrikant, 1968). Der ^3H -TdR-Markierungsindex steigt sehr schnell sehr steil an und

erreicht nach 24 - 28 Std. ein Maximum (Bucher et al, 1964, Edwards und Koch, 1964, Rabes und Brändle, 1969, u. a.).

Die zugehörigen Maximalwerte liegen zwischen 30 und 40 %. Danach fällt die DNS-Synthese langsam ab. Ein gegenüber Kontrollwerten erhöhtes Niveau konnte noch 72 Std. nach der Operation nachgewiesen werden (Shea, 1964, u. a.).

Die zugehörige Mitosewelle folgt mit einer zeitlichen Verzögerung von etwa 8 Std. (Stöcker, 1966, Fabrikant, 1968, u. a.). Mehrere Autoren berichten über das Auftreten einer zweiten, niedrigeren DNS-Synthesewelle 40 - 48 Std. nach der Operation, (Cater et al, 1966, Rabes, 1967, Fabrikant, 1968, Rabes und Tuczec, 1970), die bei jungen Ratten deutlicher ist, und bereits nach 33 - 35 Std. auftritt (Bucher et al, 1964).

2. 2. Eigene Ergebnisse

In unseren Experimenten wurde in zwei verschiedenen Serien einmal der lobus dexter lateralis, bzw. processus caudatus und der ventrale Anteil des processus papillaris nach 2/3 Hepatektomie untersucht und die Parenchymregeneration 15 - 56 Std. nach der Operation beobachtet.

Die Ergebnisse stimmen in den Grundzügen mit den aus der Literatur bekannten Werten überein. Allerdings kam es bei unseren Versuchen in allen drei Lappen zu wesentlich geringeren absoluten Werten bei dem auf 27 Std. festgelegten

Meßwert. Ob sich darin nur der Zeitfaktor niederschlägt, oder noch andere Faktoren eine Rolle spielen, ist unklar. Das Auftreten einer zweiten Synthesewelle war sehr deutlich im lobus dexter lateralis nach 40 Std., im processus papillaris nur angedeutet bei 48 Std., während im processus caudatus ein solcher Anstieg ausblieb. Im übrigen war der Kurvenverlauf bei den beiden letztgenannten Lappen wesentlich flacher und niedriger als im lobus dexter lateralis. Es ist möglich, daß sich darin ein unterschiedlicher Regenerationsmodus ausdrückt. Da es sich aber um 2 Versuchsserien, wenn auch unter völlig gleichen Bedingungen, handelt, ist diese Beobachtung nur mit Zurückhaltung zu interpretieren.

3. Modifikation der Regeneration durch verschiedene Faktoren

3.1 Alter der Tiere

Norris et al (1942) bemerkten, daß durch das Alter der Tiere die Mitosetätigkeit erheblich variiert wird. Später wurde dieses Phänomen von Bucher und Glinos (1950), und Bucher et al (1964) näher untersucht. Sie stellten fest, daß das DNS-Synthesemaximum mit steigendem Alter verzögert wird: bei 3 - 4 Wochen alten Ratten liegt es 20 Std. postop., bei 4 Monate alten 3 Std., bei alten Tieren 8 - 12 Std. später (vgl. Klinge, 1968). Ein zweiter Mitosegipfel konnte bei alten Ratten nicht beobachtet werden.

Die umfangreichsten Arbeiten wurden von der Arbeitsgruppe Stöcker (1966-1972) gemacht (Zusammenfassung: Stöcker et al, 1972). Dauerinfusion von ^3H -Thymidin nach 2/3 Hepatektomie führt in Abhängigkeit vom Alter bei jungen

Tieren zum stärksten und höchsten Anstieg des Markierungsindex: nach 2 Tagen sind 98 %, nach 10 Tagen 99,8 % aller Hepatozyten markiert. Bei eben erwachsenen Ratten ist der Anstieg leicht verzögert und erreicht am 2. Tag mit 93 % ein Plateau. Bei alten Tieren beginnt dieses Plateau erst am 3. bis 4. Tag mit 77 %.

Aus diesen und anderen Untersuchungen errechneten Stöcker und Mitarbeiter eine "non growth fraction" von 0,7 % bei juvenilen, 21 % bei erwachsenen und 70 % bei alten Ratten.

Nach einer genügend ausgiebigen Hepatektomie erfolgt eine Umschaltung auf einen schnellen Proliferationsmodus, und es kommt zu einem steilen Anstieg des Thymidin-³H-Markierungsindex. Stöcker glaubt, daß junge Tiere eine Teilresektion von 10 - 20 % besser tolerieren als alte Tiere, also noch nicht mit einem stärkeren Anstieg der DNS-Synthese reagieren. Die Umschaltung auf den schnellen Proliferationsmodus ist bei alten Tieren verzögert und erreicht nie die Maximalwerte junger Tiere. Andererseits dauert die erhöhte regeneratorische Aktivität länger an, da noch 61 Tage nach Teilhepatektomie der ³H-TdR-Markierungsindex bei alten Tieren deutlich über den Kontrollwerten junger Ratten lag.

Experimente mit biologischen Objekten zeigen immer eine gewisse Streubreite individueller Reaktionen. Um zu reproduzierbaren Ergebnissen zu kommen, müssen daher alle Parameter, die die Variabilität vergrößern, ausgeschaltet werden. Dazu gehört, wie diese Literaturübersicht zeigt, auch das Alter. Wir haben daher in unseren Versuchen nur 210 - 230 g schwere weibliche Ratten des Stammes AF/Han verwendet.

3.2 Einfluß der Tageszeit

Die Leber unterliegt einem tageszeitlichen Funktionswandel. Dies wurde u. a. festgestellt beim Glykogenstoffwechsel (Forsgren, 1929, Ekman und Holmgren, 1949), bei der Nukleinsäuresynthese (Barnum et al, 1957, Jerusalem, 1967, Oehlert und Block, 1962) und bei verschiedenen Leberenzymen (Civen et al, 1967).

Es ist daher nicht überraschend, daß dieser Rhythmus auch die mitotische Aktivität beeinflusst, und zwar nicht nur bei wachsenden Tieren (Jackson, 1959), sondern auch nach Teilhepatektomie (Jaffé, 1954, Peters, 1962, u. a.).

Die Leber reagiert auf den starken Impuls der Teilhepatektomie nach einem entsprechenden Intervall mit einer Mitosewelle. Deren Größe wird durch den Tagesrhythmus überlagert (Bucher, 1963). 10 Uhr vormittags liegen die Werte höher als bei 22 Uhr. Spätere Mitosewellen stehen mehr und mehr in Einklang mit den tageszeitlichen Schwankungen (Klinge und Mathyl, 1969).

Brues und Marble (1937) glaubten, daß die mitotische Aktivität langsam auf das Niveau des Ersatzwachstums absinke. Günther et al (1968) konnten dagegen durch kontinuierliche Messungen alle 3 Std. bis zum 15. Tag zeigen, daß in diesem Zeitraum mehrtägige Wachstumsschübe vorkommen. Außerdem stellten sie fest, daß die täglichen Mitosemaxima zwischen dem 2. und 5. Tag wesentlich früher lagen (8 Uhr) als vom 7. bis 15. Tag (14 Uhr). Um solche Einflüsse auszuschalten, wurden bei den in dieser Arbeit beschriebenen Experimenten alle Tiere zur gleichen Zeit zwischen 11.30 und 12.30 Uhr getötet.

3.3 Menge des resezierten Lebergewebes

3.3.1 Lokale Wundsetzung

3.3.1.1 Literaturübersicht

Umfangreiche Untersuchungen liegen über die reparative Regeneration an epithelialen Weichgeweben vor. Bereits v. Bardeleben (1901) berichtete, daß die methodische Aktivität im oberflächlichen Plattenepithel der Haut nach einer Kontinuitätstrennung in wundfernen Bezirken beginnt. Oehlert (1963) konnte nachweisen, daß die DNS-Synthese etwa 500 Basalzellen vom Wundrand entfernt beginnt, und die Mitosewelle langsam auf die Nekrose hinwandert. Harding und Srinivasan (1961) beobachteten das Abfließen mehrerer konzentrischer DNS-Synthesewellen bei der Regeneration von mechanischen Läsionen der vorderen Linsenoberfläche bei Kaninchen. Später wurde dann der zeitliche Ablauf Mitose-Zellmigration nachgewiesen, und die Migrationsgeschwindigkeit untersucht (Winter, 1964). Nach experimentellen Studien an der Mäusehaut stellten Bullough und Laurence (1964) fest, daß die mitotische Aktivität in Gang kommt durch das Verschwinden eines gewebs-, aber nicht artspezifischen Inhibitors oder Chalons, der Adrenalin als Cofaktor benötigt.

Während Wundheilungsvorgänge an Haut, Unterhaut und Bindegewebe ausführlich untersucht worden sind, sind die Kenntnisse über

die Auswirkungen lokaler Schäden an parenchymatösen Organen eher spärlich. Am meisten ist noch über die Niere bekannt. Kranz, Ditscherlein und Kunz (1968) unterzogen 28 männliche Ratten von 150 - 200 g Körpergewicht einer Punktion am oberen und unteren Nierenpol und fanden ein Proliferationsmaximum von Tubulusepithelien am 2. Tag und eine gewisse Mitreaktion in der weiteren Umgebung. Die andere Niere zeigte keine Reaktion.

Ditscherlein (1969) untersuchte die Epithel- und Bindegewebsreaktion auf eine Nierenpunktion bei Kaninchen und Ratten. Schon am 1. und 2. Tag beobachtete er eine Epithelein-sprossung, besonders der Sammelrohre in dem anfangs blutgefüllten Defekt. In jedem Fall war die bindegewebige Reaktion stärker ausgeprägt.

Bereits 1886 hat sich v. Podwyssozki mit den Leberveränderungen nach umschriebenen Gewebsläsionen beschäftigt. Aus neueren Untersuchungen ist bekannt, daß es gewisse altersabhängige Schwellenwerte für die Leberregeneration gibt. Bei einem Thymidin-³H-Index von 4 - 7 % (Stöcker, 1966), entsprechend einer Teilhepatektomie von mindestens 30-40 %, (Bucher und Swaffield, 1962, 1964, Heine und Stöcker, 1968), erfolgt die Umschaltung auf einen schnellen Proliferationsmodus und maximale DNS-Synthese. Die Entfernung von 9-12 %

Lebergewebe scheint notwendig zu sein, um überhaupt eine gegenüber dem physiologischen Ersatzwachstum meßbare Proliferation festzustellen (Glinos, 1958, MacDonald et al., 1962).

Unabhängig von dieser einheitlichen Parenchymreaktion wird auch von einer rein lokalen Antwort auf einen Gewebsverlust berichtet. Cameron et al (1957) entfernten bei 100 - 150 g schweren männlichen Ratten von der Oberfläche des lobus medialis sinister ca. 0,5 x 0,3 cm große und 2 mm dicke Gewebstücke. Die Wunden schrumpften schnell und waren am 21. Tag kaum mehr zu sehen. Sie beschrieben ausführlich den Ablauf des Granulationsprozesses.

48 Std. nach der Operation entdeckten sie die ersten Leberzellenmitosen in der Nachbarschaft der Wunde, die am 3. Tag häufiger wurden und dann große, unregelmäßige Zytoplasmafortsätze in Richtung des Nekrosebezirks ausbildeten. Am 4. bis 6. Tag war fast keine Zellteilungstätigkeit mehr zu entdecken.

In neuester Zeit ist diesem Problem Helpap (1970, 1972, 1973) in verschiedenen Arbeiten nachgegangen, wobei ihn neben der Frage einer lokalen Parenchymreaktion Herkunft und Ablauf des Granulationsprozesses besonders interessierte. Als Versuchstiere benutzte er etwa 30 g schwere Mäuse, bei denen er kleinere Gewebsläsionen durch Pinzettendruck, kleine Parenchymeinrisse oder Einpflanzen von Catgut-Faden erzeugte.

12 Std. nach der Manipulation fand er einen Anstieg des Thymidin-³H-Index der Parenchymzellen, der am 2. Tag mit ungefähr 4 % sein Maximum erreichte. Gleichzeitig beobachtete er eine geringfügige Aktivierung etwas weiter von der Wunde entfernt. Der Markierungsindex von Sternzellen und Fibroblasten betrug zur gleichen Zeit ungefähr 12 %. In seiner neuesten Arbeit (1973) verglich er die tierexperimentellen Ergebnisse mit den Befunden an menschlichen Lebern 3 - 140 Tage nach einer Keilexzision. Die Unterschiede waren nicht sehr groß. An der menschlichen Leber waren keine Mitosen von Parenchymzellen festzustellen. Nach einer initialen Phase der Wundheilung bis zum 5. Tag mit überwiegend Leukozyten traten mehr Fibroblasten, Lymphozyten und Plasmazellen auf (die beiden letzteren waren im menschlichen Lebergewebe häufiger als im tierischen).

Eine gewisse Rolle spielt die Entnahmetechnik: während kyronekrotische Wunden nach 3 - 4 Wochen fast vollständig abgeheilt waren, vernarben die durch Catgut verschlossenen Wunden erst nach 8 Wochen.

3.3.1.2 Eigene Ergebnisse

Um dem Problem der lokalen RepARATION der Leber weiter nachzugehen, wurden in dieser Arbeit 2 Modelle angewandt:

- 1) das kegelförmige Endstück des processus caudatus wurde mit einem Skalpell abgetrennt und mit dem entsprechenden Gebiet ohne Wundsetzung verglichen.

- 2) Verschiedene teilresezierte und unbehandelte Leberlappen wurden punktiert und nach Einfach-, bzw. Mehrfachmarkierung mit $^3\text{H-TdR}$ untersucht.

Die Wahl der angewandten Technik hatte zwei Gründe: einmal war es möglich, die Gewebläsion einigermaßen quantitativ zu bemessen, zum anderen wurde von der Punktion erwartet, daß sie gewisse Rückschlüsse auf die in der medizinischen Diagnostik am Menschen so häufig angewandte Methode der Leberblindpunktion ermöglichen würde.

Wie die Ergebnisse zeigen, wurde in diesen Versuchen keine lokale Parenchymreaktion gefunden. Die Antwort des Lebergewebes auf eine lokale Läsion war in jedem Fall eine bindegewebige Reparatur. Die wundnahen Bezirke wurden in zwei Ebenen untersucht. Bei der Entfernung des peripheren Endes des processus caudatus wurde eine Schnittebene etwa horizontal zur Nekrosezone gewählt. Hier stellte sich die räumliche Nähe zur Läsion als eine Reihe aufeinanderfolgender histologischer Schnittflächen dar. In den Punktionsversuchen wurde die Betrachtungsebene quer zur Richtung des Stanzkanals gewählt, so daß in jedem histologischen Präparat wundnahe und wundferne Leberteile dargestellt waren. Die Leberpunktionswunden wurden über einen Zeitraum von 92 Std. beobachtet. Die Läsion wurde relativ rasch durch narbige Umwandlung bewältigt. Im Ganzen gesehen, vollzog sich die Heilung unkompliziert und die Wundfläche war am Ende der Versuchszeit um

90 % geschrumpft. Allerdings war dieser Prozeß gelegentlich durch eine späte Nachblutung verzögert.

Die Leberpunktion an sich stellt also einen harmlosen Eingriff dar, der schnell repariert wird. Natürlich werden die Verhältnisse am Menschen dadurch kompliziert, daß es sich in der Regel um eine vorgeschädigte Leber handelt.

Von Anfang an war zu erwarten, daß die quantitative Antwort auf eine lokale Läsion klein ausfallen würde. Um einen solchen geringfügigen Effekt nicht zu übersehen, wurde in verschiedenen Experimenten der Versuch gemacht, die eventuelle Wirkung zu verstärken. Weder Punktion während 2/3 Hepatektomie noch bei 75 % -Hepatektomie und Töten der Tiere zum Zeitpunkt ihrer maximalen DNS-Synthese brachte andere Ergebnisse. Selbst die Mehrfachmarkierung und damit die vollständige Erfassung der Wachstumsfraktion zeigte keinen Unterschied zwischen nekrosenahen und entfernten Gewebebezirken, der eindeutig auf den Einfluß der Punktionswunde zurückgeführt werden könnte.

Beim Vergleich eines peripheren Bezirks im processus caudatus ohne und mit Wundsetzung zeigte sich, daß bei vielen Tieren 40 Std. nach der Hepatektomie der Thymidin-³H-Markierungsindex in der Peripherie des processus caudatus und ventralen Anteil des processus papillaris höher lag als im hilusnahen Bereich. Bei den Tieren, die in der Peripherie des processus caudatus eine Wunde hatten, waren alle 40-Std.-Werte in der Nähe des

Wundbezirks niedriger als die hilusnahen. Daß es sich dabei nicht um eine vielleicht übersehene Besonderheit der Versuchsserie handelte, konnte durch differenzierte Auszählung des zugehörigen processus ventralis nachgewiesen werden. In diesem Lappen waren einige hilusnahen Bezirke stärker markiert als die Peripherie. Dasselbe konnte in Versuchen ohne Wundsetzung beobachtet werden. Im Wundbezirk dagegen blieb der Markierungsindex bei allen Tieren weiter niedriger. Man könnte das als Fortbestehen einer unspezifischen Schädigung im Wundbereich deuten, da die nutritive Versorgung durch Nekrose und ödematöse Quellung der Leberzellbalken schlechter wird. Diffusion allein genügt offensichtlich nicht, um diesen Bezirken ein optimales Milieu zu garantieren. Remensnyder und Majno (1968) untersuchten Wunden am M. cremaster von Ratten mit Mikrosonden. Sie fanden den O_2 -Gehalt im Zentrum der Nekrose wesentlich erniedrigt. Der Wert besserte sich erst, wenn die Wunde komplett von einsprossenden Kapillaren umgeben war.

Es ist nicht anzunehmen, daß eine lokale Regeneration in der Leber nach dem gleichen Muster ablaufen könnte, wie oben für Epithel und Linse beschrieben. Wenn die Leberzellen an sich auch völlig gleichwertig sind, so sind sie doch im Gegensatz zum Epithel in die funktionale Einheit des Leberläppchens einbezogen, die ihr regeneratisches Verhalten modifiziert.

Wie oben berichtet, fanden einige Untersucher (Cameron, 1957, Helpap, 1972) Anhaltspunkte für eine lokale Parenchymregeneration. Alle diese Versuche wurden mit jüngeren Tieren gemacht. In keiner Arbeit findet sich ein Hinweis auf den Zeitpunkt der Tötung und Beziehung der Wundränder zur lobulären Struktur. Hartroft (1954) weist darauf hin, wie wichtig es beim Studium eines histologischen Schnittes ist, die Hauptregel zu wahren und das Gewebe immer im Zusammenhang seiner terminalen ernährenden Gefäße zu studieren. Außer bei Cameron finden sich kaum quantitative Angaben, so daß das reale Ausmaß der Läsion schlecht beurteilt werden kann. Verschiedene Autoren (z. B. Kelly et al, 1960) berichten über DNS-Syntheseförderung durch Entzündung. Die öfters angewandte Catgut-Implantierung könnte einen solchen Stimulus darstellen. Weinbren et al (1967) fanden einen verstärkten Markierungsindex nach Manipulation von Leberteilchen. Er war beschränkt auf oberflächliche Kapsel- und Entzündungszellen, und auch gelegentlich in benachbarten Parenchymzellen zu finden. Die Reaktion war minimal, wenn die Thymidin-³H-Injektion nicht intraperitoneal, sondern i. v. erfolgte. Hierin mag eine Erklärung für die gegensätzlichen Ergebnisse liegen. Die lokale Parenchymzell-Regeneration in der Leber scheint sehr gering zu sein; eine gewisse Größe der Läsion ist notwendig, um die Parenchymzellen zur Proliferation zu stimulieren. Jenseits dieses Schwellenwertes

reagiert die Leber mit einer kompensatorischen Regeneration, und zwar als Ganzes.

3.3.2 Größere Parenchymverluste

3.3.2.1 Literaturübersicht

Wie bereits berichtet, ist die Entfernung einer bestimmten Menge Lebergewebe nötig, um überhaupt eine erhöhte DNS-Synthese im Restgewebe - jedenfalls mit den heute gebräuchlichen Methoden - feststellen zu können. (MacDonald et al, 1962, Bucher und Swaffield, 1964, Weinbren und Tarsh, 1964).

Dieser Schwellenwert wird erreicht durch Resektion des Magenlappens (oder processus papillaris) entsprechend 8 - 9 % der Gesamtmenge. Die Regeneration nach 2/3 Hepatektomie (68%) wurde bereits beschrieben.

Teilresektion zwischen 9 und 68 % des Lebergewebes wurden von Bucher, bzw. Weinbren näher untersucht. Folgende Teile wurden entfernt: Magenlappen und distales Ende des lobus medialis sinister (= 20 %), lobus dexter lateralis (= 24,6%), lobus medialis sinister (= 34 %), lobus medialis sinister und Magenlappen (= 43 %). Die DNS-Synthese, bzw. Mitosehäufigkeit ist proportional der Menge des resezierten Gewebes. Bei geringeren Verlusten zeigt sich ein länger anhaltendes Plateau markierter Zellen. Nach Entfernung größerer Mengen wird die topische Zuordnung DNS-synthetisierender Leberparenchymzellen zur Lappchenperipherie zunehmend deutlicher. Oberhalb eines kritischen Wertes von 30 - 40 % wird der prozentuale Anstieg des Markierungsindex steiler und zeigt eine partiell

synchronisierte Antwort in Form eines Gipfels. Bei Entfernung geringer Mengen bis etwa 30 % des Lebergewebes bleibt der zeitliche Ablauf ungefähr gleich.

Man könnte daraus schließen, daß der Verlust noch größerer Lebertteile die Proliferation weiter verstärkt. Weinbren und Woodward (1964), Weinbren und Taghizadeh (1965) untersuchten die Regeneration nach subtotaler Hepatektomie, das entspricht einer Entfernung von etwa 82 % (2/3 Hepatektomie + Magenlappen + processus caudatus). Sie fanden vermehrt Fett- und Proteineinlagerungen und wesentlich mehr anomale Teilungsfiguren als nach 2/3 Hepatektomie. Der Mitosegipfel lag 39 Std. nach der Operation, 10 Std. später als nach 2/3 Resektion. Der Einbau von $^{32}\text{PO}_4$ in die DNS war am höchsten 21-24 Std. nach den Standardoperationen, dagegen 34-40 Std. nach subtotaler Entfernung der Lebermasse. Es trat also eine Verzögerung um mehr als 10 Std. auf. Die Mitosewerte waren gleichzeitig gering erhöht, allerdings war die Standardabweichung sehr hoch. Der dann folgende Abfall der mitotischen Aktivität erfolgte jedoch langsamer als bei Kontrolltieren. Für die gegenüber der Standardoperation verzögerte kompensatorische Proliferation wurden verschiedene Erklärungsmöglichkeiten diskutiert. Der größere Operationsstress ist es wahrscheinlich nicht allein, denn auch durch vorhergehende Adrenalektomie und Denervierung der Leber wurde die Verzögerung nicht aufgehoben (Weinbren et al, 1967).

Tuczek und Rabes (1971) resezierten noch mehr Lebergewebe. Sie entfernten bis auf den processus papillaris alle Leberlappen, so daß nur noch 8,4 - 10,5 % der ursprünglichen Lebermasse erhalten blieb. Damit ist offensichtlich die Grenze der funktionellen und regenerativen Kapazität der Leber erreicht. 79 % der Tiere starben im Versuchszeitraum von 40 Std. Die morphologischen Veränderungen wiesen auf starke Belastung des Restparenchyms hin. Einige pathologische Teilungsfiguren wurden gefunden, doch war der DNS-Markierungsindex gegenüber Kontrolltieren nicht signifikant erhöht.

3.3.2.2 Eigene Ergebnisse

In den eigenen Versuchen wurde außer der üblichen 2/3 Hepatektomie noch der lobus dexter lateralis entfernt; das entspricht einer Resektion von etwa 75 %. Wie die Ergebnisse in Teil II zeigen, ist der Einbau von ³H-Thymidin gegenüber der Standardoperation verzögert. Die Maxima der DNS-Synthese liegen 7 Std. später. Obwohl in den ausgewählten Lappen ein anderer Auszählungsmodus angewandt wurde - Differenzierung nach peripheren und hilusnahen Lappenbezirken - , liegen alle Werte (bis auf die DNS-Markierung in der Peripherie des Magenlappens) eindeutig über den zugehörigen Maxima nach 2/3-Hepatektomie.

Es scheint so, als würde auch hier ein kritischer Wert liegen. Einerseits vermag der größere Gewebsverlust die DNS-Synthese gegenüber der 2/3-Hepatektomie noch zu steigern; andererseits ist die Proliferation verzögert und leitet über zu der schweren Belastung der subtotalen Massenentfernung.

4. Topik der Leberregeneration

4.1 Literaturübersicht

Die Leberregeneration läuft nicht gleichmäßig im gesamten Parenchym ab, wie die trotz verschiedenster Aufgaben relativ große Uniformität der Leberzellen vermuten lassen könnte. Daß fast alle Hepatozyten - grundsätzlich - die Fähigkeit zur Proliferation besitzen, konnte Stöcker (1968) durch Dauerinfusion von Thymidin-³H zeigen.

Genaue Auszählungen haben ergeben, daß die Regeneration entsprechend der frühen Beobachtung von Meister (1894) nach topischen Gesichtspunkten abläuft. Sie beginnt in der Läppchenperipherie (Harkness, 1952, Oehlert et al, 1963, Stöcker, 1966, Fabrikant, 1968), wobei die unmittelbar periportal gelegenen Zellen rückläufig einbezogen werden (Rabes und Tuczek, 1967). Grisham (1962) nahm an, daß die Peripherie als Reservewachstumszone dient.

36 Std. (Oehlert et al, 1962), 42 Std. (Grisham, 1962), bzw. 48 Std. (Fabrikant, 1968) nach partieller Hepatektomie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Läppchenzonen gefunden werden. Allyl-Formiat, das periphere und intermediäre Nekrosen erzeugt, führt nach einer verlängerten Latenz zu einer Verschiebung des DNS-Synthes-Maximums in intermediäre und zentrale Abschnitte (Rabes und Tuczek, 1968).

Rabes und Tuczek (1970) teilten die Strecke Portalfeld Zentralvene statt in drei in bis zu zwölf Untereinheiten und kamen dadurch zu differenzierteren Ergebnissen. 20 Std. nach 2/3-Hepatektomie beginnt die DNS-Synthese in der Peripherie. Nach 27 Std. waren keine signifikanten Unterschiede feststellbar. 34 und 40 Std. nach der Operation war das DNS-Synthesemaximum ins Zentrum verlagert. Nach 48 Std. schien die regeneratorische Aktivität beendet, aber nach 56 Std. entstand erneut in der Peripherie auf einem niedrigeren Niveau eine Markierungswelle die noch nach 72 Std. nachweisbar war. Im

Zentrum des Läppchens, einige Zellagen um die Zentralvene herum, bleibt die Regeneration in jedem Falle niedrig (Grisham, 1962, Oehlert et al, 1962, Edwards und Koch, 1964, Fabrikant, 1968, Rabes und Tuczec, 1970).

Rabes et al, (1972) fanden, daß die DNS-Synthesezeit unabhängig von der Lokalisation im Läppchen ist. Die anderen Zellzykluszeiten verlängern sich mit wachsender Entfernung vom Portalfeld.

Die Proliferation des Leberparenchyms verläuft also nicht nach Art einer Stammzellpopulation, wie z. B. in der Epidermis oder im hämatopoetischen System. Das bestätigen die Versuche von Klinman und Erselv (1965) mit zweizeitigen Hepatektomien und Stöcker (1966) mit Thymidin-³H-Dauerinfusion. Die topische Verteilung im Leberläppchen ist umso ausgeprägter, je größer der Gewebsverlust ist. (Grisham, 1962, Bucher und Swaffield, 1964).

Bisher war nicht zu entscheiden, ob es unter dem Einfluß der Blutversorgung zu diesem Reaktionsmuster kommt, oder ob es sich um zelleigene Faktoren handelt, bedingt durch morphologische und enzymatische Eigenschaften der Zellen. In der Tat sind solche gefunden worden.

Schon bald nach der Hepatektomie kommt es besonders peripher zu einer Glykogenverarmung, wie sie auch nach anderen spezifischen Schädigungen, wie Hunger, Durchblutungsstörungen oder Vergiftungen beschrieben wird (s. Kettler, 1954, Altmann, 1955, Wachstein, 1963).

Bei der Maus treten 10 Std. nach der Operation Glykogenpartikel im mittleren Läppchenbezirk wieder auf (Bade, 1964).

Bei der Ratte beginnt die Leberverfettung peripher und intermediär. (Grundmann und Seidel, 1969). Glinos (1958) fand nach 30 Minuten nach Teilhepatektomie die basophilen Zyto-

plasmaschollen in der Peripherie durch eine diffuse Basophilie ersetzt. Die Erscheinungen waren in den zentralen Bezirken weniger stark ausgeprägt. Die Volumenzunahme der Zellkerne und anderer subzellulärer Strukturen beginnt in der Peripherie (Oehlert et al, 1962). Die Mitochondrien im Zentrum sind kleiner und zahlreicher. Das glatte endoplasmatische Reticulum nimmt gegenüber dem rauhen zentralwärts zu. (Loud, 1968). Enzymhistochemische Untersuchungen ergaben, daß in der Peripherie Zytochromoxydasen und Succinat-Dehydrogenase überwiegen, in den zentralen Zellagen dagegen Diaphorasen und DPN-, bzw. TPN-abhängige Dehydrogenasen (Übersicht bei Wachstein, 1963).

Im Elektronenmikroskop wurde eine Glättung der Zellmembranen durch Verlust der Mikrovilli an den Sinusoiden, also am Blutpol, festgestellt. (Lane und Becker, 1966). Die Dissoziation der Leberzellen führt zu Spalträumen, die möglicherweise mit den Sinuslumina in Verbindung stehen (Stenger und Confer, 1966).

Während bei der erwachsenen Ratte das physiologische Ersatzwachstum anscheinend diffus verteilt ist (Oehlert et al, 1962, Bucher und Swaffield, 1964, Fabrikant, 1968), proliferieren bei der jungen Ratte mit Ausbildung der postportalen Läppchenarchitektur vom 7. Lebenstag an überwiegend periphere Zellen. (Stöcker, 1968). Bei dem für jedes Lebensalter typischen Ploidiemuster sind die höherploidien Kerne immer dem Läppchenzentrum zugeordnet. (Andrew et al, 1943). Von den vielen Protein- und Enzymveränderungen steht bisher nur die läppchenperiphere RNS-Synthese kurz vor Beginn der DNS-Markierung in eindeutigem Zusammenhang mit dem Regenerationsprozeß (Rabes und Brändle, 1968).

Nach der Vorstellung von Rappaport (1954) ist das Leberläppchen eine durch die Gefäßversorgung determinierte funktionelle Einheit. Er spricht von Leberzellacini, die sich um die aus

dem Portalfeld verzweigenden terminalen Gefäße der V. portae und A. hepatica gruppieren. Jedenfalls ist die Endstrombahn der sogenannten Läppchenperipherie in unmittelbarer Nähe des Gefäßanschlusses mit entsprechendem Gradienten der O_2 -Spannung zur Zentralvene hin.

4.2 Eigene Ergebnisse

In dieser Arbeit (Teil II) wurde in 3 Lappen untersucht, ob sich auch im Rahmen dieser größeren Einheit Markierungsunterschiede feststellen lassen, die eine Zuordnung zur Blutversorgung erlauben.

Die histologischen Präparate wurden ohne Berücksichtigung der Läppchenarchitektur ausgewertet. Wie die Ergebnisse für den processus caudatus und ventralen Anteil des processus papillaris zeigen, liegen die DNS-Synthesewerte in der Lappenperipherie gering, aber für jedes Einzeltier deutlich unter den zugehörigen Raten in der Nähe des Hilus. Am Ende der Versuchszeit nach 40 Std. ist kein statistischer Unterschied mehr festzustellen. Immerhin fällt auf, daß zu diesem Zeitpunkt ein großer Teil der Werte der Lobusperipherie in beiden Lappen höher liegt als in Hilusnähe.

Die gegenüber hilusnahen Bereichen verzögerte Synchronisation DNS-synthetisierender Leberparenchymzellen in der Peripherie der untersuchten Lappen könnte wahrscheinlich durch eine längere Versuchszeit noch deutlicher gemacht werden. Im Bereich des Leberlobulus beginnt die DNS Synthese in der Läppchenperipherie und tritt erst später in intermediären und zentralen Bezirken auf. Die Ursache dieser topischen Besonderheiten in Leberlappen, bzw. Leber lobulus hängt vielleicht mit der Gefäßversorgung zusammen.

Die beschriebenen morphologischen und enzymatischen Besonderheiten könnten als eine Folge ihrer jeweiligen Distanz

zum portalen Gefäßanschluß gedeutet werden. Damit könnte die Blutzirkulation selbst oder mit ihr zusammenhängende Faktoren für den Ablauf der DNS-Synthese verantwortlich sein.

Wenn diese Vorstellung richtig ist, müßte eine differenzierte Auswertung der Leberlobuli, getrennt für hilusnahe, bzw. periphere Lappenbezirke, einen größeren Unterschied im Ablauf der DNS-Synthese zwischen diesen beiden Bereichen ergeben, als er mit der in dieser Arbeit verwendeten Auszählungsmethode (ohne Berücksichtigung der Lobulusstruktur) gefunden wurde.

27 Std. nach einer 2/3-Hepatektomie konnten im lobus dexter lateralis keine Markierungsunterschiede zwischen hilusnahen und peripheren Bezirken festgestellt werden. Außerdem wurde in diesem Lappen (s. Teil I) ein höheres Maximum und das Auftreten einer zweiten Synthesewelle gegenüber processus caudatus und processus papillaris beobachtet. Diese Ergebnisse könnten mit der mehr einer Halbkugelform angenäherten Gestalt des Lappens und dementsprechend möglicherweise gleichmäßig guter Blutversorgung in Verbindung gebracht werden.

5. Hämodynamische Faktoren und Leberregeneration

5.1 Das histologische Substrat der Regeneration

Hämodynamische Faktoren spielen also eine wichtige Rolle beim Ablauf der Leberregeneration. Das Gefäßsystem stellt gewissermaßen die Leitschiene für den Proliferationsprozeß dar. Die Frage, ob sich die Regeneration nach Teilhepatekto-

mie über eine Hypertrophie der vorhandenen Läppchen vollzieht, oder über eine echte Neubildung von lobuli, ist unterschiedlich beantwortet worden.

Rappaport (1954, 1958) nahm entsprechend seinem Modell der funktionellen Untereinheiten, der sog. Acini, eine Neubildung dieser Acini durch Sprossung von Pfortaderästen und zugehörigen Leberzellbalken an. Mehrfach wurde das Alter der Tiere ins Spiel gebracht, weil in der jugendlichen Rattenleber im Gegensatz zum erwachsenen Tier zusammengesetzte Läppchen überwiegen. (McKellar, 1949).

Nach den detaillierten Beobachtungen von Simpson und Finck (1963), die über einen längeren Zeitraum Mehrfach-Hepatektomien durchführten, ergibt sich ungefähr folgendes Bild: Die Vermehrung der Leberparenchymzellen führt zur Verlängerung und Verbreiterung der Zellbalken innerhalb des Läppchens. Durch diese morphologischen Änderungen und die damit verbundenen Veränderungen der Strömungsverhältnisse werden die Sinusuide ebenfalls länger und weiter, und bilden sich langsam in Äste von Zentralvenen um. Gleichzeitig vermehren sich die periportal Venen. Um diese herum entstehen langsam neue Acini mit der Tendenz, sich zu Läppchen zu verselbständigen, und damit das ursprüngliche morphologische Substrat wieder herzustellen.

5.2 Physiologische Vorbemerkungen

Die Besonderheit der Blutzirkulation der Leber liegt in der doppelten Herkunft des afferenten Blutes. Die arterielle Fraktion unterscheidet sich nicht von der des übrigen Körpers, der portale Anteil ist teilweise desaturiert nach Passieren von Darmtrakt, Milz und Pankreas, und dazu mehr oder weniger reich an Stoffwechselprodukten.

Die Leberarterie bringt das Blut unter arteriellem Druck in die Leber, wo es in den Sinusoiden mit dem venösen Portalblut gemischt wird. Es wird teilweise auch durch arterielle Zweige direkt in diese entleert. Die Aufzweigung der Portalvene wurde von Elias (1952) näher beschrieben. Sie teilt sich in zwei Hauptstämme, die jeweils mehrere Lappen versorgen, und weiter in zuleitende Gefäßäste, von denen sich die terminalen Zweige ableiten. Jedoch geben auch die Zuleitungsgefäße terminale Äste ab (Chenderovitch, 1956, Rappaport, 1960).

Die letzteren haben keine direkte Kommunikation miteinander. Nakata et al (1960) untersuchten den Druckgradienten zwischen Portal- und Lebervene an der Ratte. Sie fanden einen starken Druckabfall von 13 cm H₂O in der Portalvene auf 6 cm in den Periportalvenen und 2,3 cm in der Zentralvene. Der Druck in der vena hepatica schwankte zwischen 2,25 und 5,36 cm entsprechend den Atembewegungen. Die in den Sinusoiden zirkulierende Blutmenge wird durch Einlaßsphinkteren, an Arteriolen und Portalvenolen, bzw. Auslaßsphinkteren vor der Mündung in die Sammelvene reguliert. Auf diese Weise strömt intermittierend arterielles und portales Blut in die Leber und erklärt, warum der niedrige Druck im Portalsystem trotzdem für eine Durchströmung ausreicht.

Die Lebervenen sind mit den afferenten Gefäßen fingerförmig verschränkt, und bilden so ein hexagonales Muster, das zu der klassischen Malpighi'schen Einteilung des Leberparenchyms in lobuli führt. Ihre terminalen Äste, die venae centrales, fungieren als Drainagezentrum. Rappaport (1954, 1958) konnte zeigen, daß der Begriff des hexagonalen lobulus rein deskriptiv ist. Er teilte das Lebergewebe seiner terminalen afferenten Gefäßversorgung entsprechend in sog. Acini ein. Damit meinte er eine gewisse Zahl von Leberzellen um die zu-

führenden Gefäße, die sich dreidimensional ausbreiten. Dieses funktionelle Schema führte zu einer anderen zonalen Zuordnung der Parenchymzellen im lobulus: er unterschied drei Untergruppen mit zunehmender Entfernung von der terminalen Strombahn und folglich schlechterem nutritiven Milieu. Die Zone 3 oder die acinoperipheren Zellen mit der schlechtesten Versorgung stellen sich im histologischen Präparat als eine bogenförmige Zellage zwischen Portalfeld und Zentralvene dar. Das Schema Rappaports entspricht besser dem allgemeinen Bauprinzip von Organen nach funktionellen Gesichtspunkten und ist in eindrucksvoller Weise geeignet, pathologische Leberveränderungen zu erklären (Rappaport, 1960).

Die Mittelwerte für den gesamten Durchfluß der Hundeleber liegen je nach Autor zwischen 23 und 44 ml pro Minute pro Kg. Der arterielle Zufluß beträgt etwa 20 %. Eine Zusammenfassung der Literatur findet sich bei Fischer (1963).

Bei Ratten entfielen unter Pentobarbitalanästhesie 6,7 bis 8,6 % des Herzminutenvolumens auf die Arteria hepatica und 25,6 bis 26,3 % auf das gesamte Splanchnicusgebiet. Bei nicht anästhesierten Tieren lagen beide Werte etwas niedriger. (Sapirstein et al, 1960, Kallay und Takacs, 1961). Fischer et al (1958) beobachteten an Hunden, daß der arterielle Anteil unter physiologischen Bedingungen 20 % nicht übersteigt. Bei abfallendem Gesamtdurchfluß steigt der arterielle Blutfluß relativ an.

Ansteigen des arteriellen Blutdrucks durch Abklemmen der Arteria carotis führt zu steigendem arteriellem Durchfluß (Neumayer, 1956) und abnehmendem Lebergefäßwiderstand beim Menschen. Arterielle Hypotension durch Hämorrhagie führt unmittelbar zu einem Abfall des Gesamtdurchflusses um 40 - 81 % der Kontrollwerte (Heinemann et al, 1953).

Fischer (1963) spricht von einem bestimmenden Einfluß des arteriellen Blutdrucks auf die Anteile von arteriellem und portalem Blut, und vermutet ein autonomes Reflexmuster, weil der Blutdurchfluß bald zu normalen Werten zurückkehrt.

Den größten Anteil an der Leberzirkulation hat also das O_2 -ärmere Portalblut. Der Grad der Entsättigung ist allerdings nicht sehr hoch. Die mittlere arterielle portalvenöse O_2 -Differenz betrug in den Experimenten von Fischer et al (1961) 3,3 Volumen %. Sie wird größer nach Verdauungsaktivität (Smythe et al, 1951). Die mittlere arteriohepatische-venöse O_2 -Differenz liegt dagegen mit 6,7 % (Fischer, 1961) deutlich höher. Markowitz et al (1949) stellten fest, daß Hunde die komplette Unterbindung der Arteria hepatica überleben, wenn ihnen Penicillin gegeben wird. Die Leberzirkulation wird um den Anteil der Arteria hepatica eingeschränkt; es erfolgt also keine kompensatorische Erhöhung von Seiten der Portalvene (Fischer, 1963). Gleichzeitig wird die arteriovenöse O_2 -Differenz größer.

Seit der ersten erfolgreichen portocavalen Anastomose durch Eck im Jahre 1877 ist klar, daß auch das Portalblut nicht lebensnotwendig ist. Es kommt zu einem Anstieg des arteriellen Blutflusses um 50 - 100 % (Fischer, 1963), der den Wegfall des Portalblutes nur teilweise auffängt. Der Gesamtdurchfluß sinkt nämlich um 50 %, (Hallett et al, 1952).

Child et al (1959) kehrten die normale Strömungsrichtung um. 8 Hunde überlebten die Operation zwei bis fünf Monate. Sie entwickelten Ascites. Die Konzentration des Serumalbumine nahm ab. Es kam zu einer Stauung der Lebervenen und der Sinusoiden und zu zentralen Nekrosen.

Weder Portalblut noch arterielles Blut ist notwendig für das Funktionieren der Leber, und sie verträgt so drastische Ein-

griffe wie Arterialisierung des Portalblutes und Umkehr der Zirkulationsrichtung. Die eindrucksvollsten Experimente wurden von Rappaport und Popper an Hunden gemacht.

Rappaport (1954) unterband erst die Arteria hepatica, legte einen portocavalen Shunt an und ligierte den Portalstamm unterhalb der Vena pancreaticoduodenalis. Nur diese und einige kleinere Arterienästchen blieben erhalten und verdoppelten ihr Lumen in ein bis zwei Monaten. Nach sechs bis acht Wochen wurden die verbliebenen Arterienäste unterbunden, der Gesamtdurchfluß fiel auf 10 - 20 % der Kontrollwerte. Es entwickelten sich aber rasch arterielle Kollateralen.

Nach weiteren 6 - 8 Wochen wurde auch die Vene unterbunden. Trotzdem stieg die Leberdurchblutung nach einiger Zeit auf 50 % der Normalwerte an.

Popper (1954) engte in einem ersten Schritt die Portalvene ein. Eine Woche später ligierte er die Arteria hepatica, und 2 - 8 Wochen später auch die Portalvene. Die einzige Quelle des Blutflusses waren arterielle Anastomosen aus den Adhäsionen um das Operationsgebiet. Zwei Hunde überlebten mit normalen Blutzucker- und Cholesterinwerten. Nur die Serumalbuminkonzentration war erniedrigt.

Diese Ergebnisse zeigen, daß die Unterbindung der arteriellen Blutzufuhr solange toleriert wird, wie der portale Blutfluß ausreichend ist. Die schnelle Entwicklung arterieller Kollateralen garantiert in kurzer Zeit eine ausreichende effektive Zirkulation, so daß die nachfolgende Shunt-Operation möglich ist. Wenn die Portalvene zuerst unterbunden wird, hat eine anschließende Ligation der Arteria hepatica deletäre Folgen.

Damit ist klar: solange eine Restzirkulation erhalten bleibt, ist die Herkunft des Blutes gleichgültig. Die Leber vermag das Durchblutungsdefizit durch höhere O_2 -Ausschöpfung zu

kompensieren. Obwohl der arterielle Anteil unter normalen Bedingungen nur bei etwa 20 % liegt, ist er wichtig für den Leberkreislauf; denn nur der arterielle Gefäßschenkel vermag aktiv auf plötzliche Zirkulationsänderungen zu reagieren.

5.3 Experimentelle Untersuchungen zum Einfluß der Hämodynamik auf die Leberregeneration

Nach einer Teilhepatektomie kommt es notwendigerweise zu einer stärkeren Durchblutung des Restparenchyms. (Literatur bei Schindler, 1969, Grundmann und Seidel, 1969), die sich erst nach 24 Std. normalisiert (Alston und Thomson, 1963). Es wurde daher immer wieder versucht, in hämodynamischen Faktoren den primären Regenerationsstimulus zu finden. Rous und Larimore (1920), Mann et al (1931) stellten fest, daß nach Portalblutumleitung die Restleber ihre ursprüngliche Größe nicht wieder erreicht. Es kommt zu einer deutlichen Atrophie des Parenchyms. Child (1953) zeigte, daß das eher auf eine Reduktion des Blutflusses per se zurückzuführen ist. Erhöhung des portalen Durchflusses durch Beigabe von arteriellem oder venösem Blut führte zu höherem Lebergewicht nach Teilhepatektomie (Fisher et al, 1954). Die Mitoserate steigt aber nicht an (Thomson und Clarke, 1965). Durch Vergleich mit einer Kontrollserie konnte Weinbren (1955) beweisen, daß ein portocavaler Shunt zur Atrophie führt, eine spätere Hepatektomie aber die erwartete mitotische Aktivität hervorruft. Das wurde durch Fischer et al (1962) an Ratten, und Sigel (1967) an Hunden bestätigt. Die Ergebnisse zeigen, daß das Lebergewicht kein Parameter für die Regeneration darstellt, sondern die Passage von Stoffwechselprodukten widerspiegelt und mit der metabolischen Aktivität schwankt.

Wenn die Blutzirkulation also nicht die Regeneration auslöst, kann das auch nicht durch die veränderten Druckverhältnisse geschehen, wie immer wieder angenommen wurde (Literatur bei Grundmann und Seidel, 1969). Es kommt allenfalls zu unspezifischen Änderungen, wie sie auch nach der Injektion von 0,15 % NaCl beobachtet wurden (Lieberman et al, 1965).

Außerdem bestehen über Grad und Dauer des erhöhten Portaldruckes widersprüchliche Aussagen (Literatur bei Bucher, 1971). Andererseits besteht kein Zweifel, daß Teilischämie oder komplette Ligatur der Gefäße DNS-Synthese und Mitose im nicht geschädigten Lappen hervorruft (Steiner und Martinez, 1961), und zwar, wie nach Resektion, abhängig von der Zahl ligierter Lappen (Weinbren und Tarsh, 1964). Interessanterweise ist die Mitoserate nach 2/3 Portalblutunterbindung eher höher als nach entsprechender Resektion (nach Lieberman und Short ist der DNA-Gehalt gleich), dagegen eindeutig niedriger und offensichtlich verzögert nach völliger Unterbindung der Blutzufuhr (Weinbren und Tarsh, 1964, Grözinger, 1971).

Der Thymidin-³H-Einbau wird durch die Länge der Ligatur modifiziert. Ab einer 10-minütigen Unterbindung des Portalastes kommt es zu signifikantem Anstieg des DNS-Gehaltes, der erst nach Dauerligatur von der Reaktion nach 2/3 Resektion nicht mehr zu unterscheiden ist (Lieberman et al, 1965). Eine komplette Abklemmung der Blutzufuhr führt dagegen erst nach 30 Minuten zu einem erhöhten DNS-Markierungsindex und steigt nach einer Ischämie von 60, bzw. 120 Minuten steil an (Grözinger, 1971).

Offensichtlich spielt es eine Rolle, ob die Portalvene oder die gesamte Blutzufuhr unterbrochen wird. Das zeigt sich deutlich bei einer mittelgradigen Ischämie. Während nach etwa 24 % Portalligatur bereits ein deutlicher Mitoseanstieg in der Restleber feststellbar ist, bleibt nach totaler Blutun-

terbrechung eine Reaktion aus (Weinbren und Tarsh, 1964). Das gilt auch für den DNS-Gehalt der Restleber nach $1/3$ Ischämie (Grözinger, 1971).

Zusammenfassend kann man sagen:

Die Leberregeneration ist abhängig von der Größe des ischämischen Gebietes. Dauerunterbindung des Portalblutes führt zu gleichen Ergebnissen wie Resektion. Komplette Gefäßunterbrechung stimuliert dagegen weniger. Mindestens 30 Min. Ischämie ist notwendig, und selbst nach Dauerligatur ist das Maximum niedriger und verzögert im Vergleich zu Resektion und Portalligatur.

Der durch eine Ligatur hervorgerufene Proliferationsreiz kann nicht in Hyp- oder Anoxie gesucht werden; in diesem Fall müßten die Ischämie-Experimente umgekehrte Ergebnisse zeigen. Vielmehr leiten sie über zur Frage nach einer humoralen Wachstumsregulation. Diese Vermutung wird weiter gestützt, wenn man die Verhältnisse im ligierten Parenchym betrachtet. Dort blieb die anfängliche RNS-Synthese aus. 19 Std. nach einer zehnmütigen Portalumleitung war diese Leberregion makroskopisch unverändert. Die RNS- und Proteinsynthese, der Phosphor-, Lipid- und DNS-Gehalt zeigten keine Abnahme (Lieberman et al, 1965). Zu diesem Zeitpunkt fanden Steiner und Martinez (1961) nach Dauerligatur des Portalastes bereits deutliche Atrophie, bzw. Hypertrophie. 3 Tage nach gleicher Prozedur stellten Weinbren und Tarsh (1964) keine Abnahme des DNS-Gehaltes fest. Lieberman et al (1965) fanden den DNS-Gehalt am 4. Tag vermindert, entsprechend einer sich am 2. Tag ausbildenden Atrophie. Der ischämische Bezirk zeigt trotz geringer Nekrose also nur einen mäßigen Funktionsverlust. Selbst nach 2-stündiger, kompletter Ischämie ist die DNS-Syntheserate gleich hoch wie in nicht ligierten Bezirken (Grözinger, 1971).

Die Tatsache, daß es nach einer Teilresektion unter Unterbindung einzelner Leberlappen zu einer Regeneration im ganzen Leberrest kommt, weiter, daß die Proliferation proportional dem Ausmaß des Verlustes ansteigt, bis es zu einer überschießenden Antwort mit Synchronisationsvorgängen kommt, und die Begrenzung des Regenerationswachstums beweisen, daß hämodynamische Faktoren für eine Erklärung dieser Phänomene nicht ausreichen. Immerhin zeigen die vorangegangenen Überlegungen und die eigenen Ergebnisse, daß ihnen doch eine größere Bedeutung als allgemein angenommen zukommt.

Unter gleichen Versuchsbedingungen kam es in den untersuchten Leberlappen der Ratte zu beträchtlichen Proliferationsunterschieden. Die Synchronisation DNS-synthetisierender Leberparenchymzellen nach 2/3 Hepatektomie war im lobus dexter lateralis wesentlich stärker ausgeprägt als im processus caudatus und ventralen Anteil des processus papillaris. Unterschiede in der Gefäßversorgung könnten möglicherweise dafür verantwortlich sein. Aber auch innerhalb eines Lappens liegen anscheinend nicht gleichmäßige Zirkulationsbedingungen vor. Die hilusnahen Bezirke des processus caudatus und papillaris wiesen 20, 27 und 34 Std. nach 75 % Teilresektion einen höheren Prozentsatz TdR-³H-markierter Hepatozyten auf als die peripheren Lappenbereiche. Die Differenz war zwar nicht groß, aber für jedes Einzeltier meßbar vorhanden. Im lobus dexter lateralis gelang es nicht, 27 Std. nach einer Teilhepatektomie Unterschiede zwischen hilusnaher und peripherer Parenchymproliferation nachzuweisen. Im Gegensatz zur länglichen Form des processus caudatus könnte die annähernd halbkugelförmige Gestalt des lobus dexter lateralis eine ungefähr gleiche Durchblutung aller Lappengebiete garantieren. Der Sauerstoff- und Druckgradient in der Leber,

der unmittelbare Abgang von terminalen Gefäßen aus den Hauptstämmen, die Beobachtung, daß die Lappenperipherie vorwiegend aus einfachen Acini besteht (Rappaport, 1960), wodurch die Versorgung schlechter durchbluteter Gebiete aus 2 terminalen Ästen geringer wird, sind geeignet, die in dieser Arbeit vorgelegten Regenerationsunterschiede innerhalb eines Leberlappens zu erklären.

6. Humorale Faktoren der Leberregeneration

Auf der Suche nach einem humoralen Faktor der Leberregeneration wurden verschiedene Versuchsanordnungen benutzt. In sogenannten Parabioseexperimenten wurden Ratten paarweise oder zu dritt so verbunden, daß ein gemeinsamer Blutkreislauf gewährleistet war. Dann wurde eins oder zwei der Tiere teilhepatektomiert. Das Ergebnis war eine Mitoseanregung im nicht hepatektomierten Tier, die entsprechend der Gesamtmasse beider Lebern allerdings geringer war als nach Einzeltier-Resektion (Christensen und Jacobsen, 1949, Bucher et al, 1951). Der Wachstumsimpuls auf den nicht hepatektomierten Paarling ist 6 Std. nach einer Trennungsoperation noch signifikant erhöht. Erst nach 24 Std. war ein Einfluß nicht mehr nachweisbar. (Rabes, 1967).

Wenn es einen solchen Faktor gibt, dann muß er auch durch Blut- oder Seruminjektion übertragen werden können. Dies ist erstmals von Friedrich-Frekxa und Zaki (1954) nachgewiesen worden. Intraperitoneale Seruminjektion aus Tieren mit maximaler mitotischer Teilung führt zu erhöhter Mitoserate in normalen Ratten. Normalserum hat keine Wirkung. Dieser stimulierende Effekt ließ sich auch in teilhepatektomierten Tieren durch i. c. oder i. p. -Injektionen nachweisen (Smythe und Moore, 1958, Stich und Florian, 1958).

Andere Untersucher kamen zu gegensätzlichen Ergebnissen, insbesondere auch mit Austauschtransfusionen. Moolten und Bucher (1967) verbanden die beiden Arteriae carotides und Venae jugulares zweier Ratten durch Kunststoffkatheter und teilhepatektomierten ein Tier. 9 Std. nach Beginn der Kreuzzirkulation fand sich ein signifikanter Anstieg der Leber-DNS-Synthese, der nach 18 Std. noch nicht beendet war. Offensichtlich ist also ein kontinuierlicher Blutaustausch über eine gewisse Zeit nötig, um einen stimulierenden Effekt nachzuweisen.

Ein weiteres Versuchskonzept war die Verpflanzung kleiner Leberstücke meist in Unterhautgewebe, Peritoneum oder Mesorchium. Anschließende Hepatektomie führte im Autotransplantat zu gesteigertem Thymidin-³H- und Mitoseindex. Das Ausmaß des Proliferationsreizes war auch in den Transplantaten proportional der Menge des resezierten Lebergewebes.

Gleichartige Ergebnisse wurden auch in Leberzellkulturen und Konfrontationskulturen gefunden (Rabes, 1967).

Zu den insgesamt verwirrend gegensätzlichen Ergebnissen muß man einige kritische Anmerkungen machen (s. Leduc, 1964, Bucher, 1969). Im übrigen scheint der Zeitfaktor, wie bereits angeführt, eine gewisse Rolle zu spielen. Während wohl die meisten der bisher beobachteten Frühveränderungen nach Teilhepatektomie atypisch und reversibel sind, oder zumindest keine Zuordnung zur späteren DNS-Synthese erlauben, laufen 6 - 12 Std. nach der Operation biochemische Prozesse ab, an deren Ende der Beginn einer DNS-Replikation steht.

An der Existenz eines extrahepatischen Faktors für die Leberregeneration kann heute kein Zweifel mehr bestehen. Während die Diskussionen, ob es sich um einen inhibitorischen oder stimulierenden Effekt handelt, lange unentschieden waren, sprechen neuerdings ge-

wichtige Argumente für einen Faktor im Portalblut, der unter normalen Umständen eine inhibitorische Wirkung entfaltet. Über die höhere Mitoserate nach alleiniger Unterbindung der Vena portae wurde bereits berichtet (Weinbren und Tarsh, 1964). Sigel et al (1963) benutzten als Versuchstiere Hunde, denen sie 5 - 10 % der Leber in eine Dünndarmschlinge verpflanzten. Teilhepatektomie führte zu einem signifikanten Anstieg der DNS-Synthese am 3. Tag, nicht aber kompletter portocaval Shunt. In späteren Versuchen von Sigel et al (1968) wurde nach Transplantation von Lebergewebe in die Halsregion arterielles Blut über die Portalvene zugeführt und konnte über die Vena hepatica abfließen. In einer zweiten Serie wurde die Stromrichtung umgekehrt. Bei dieser zeigte sich im Transplantat das übliche Muster der Glykogenolyse und Lipoidanhäufung. Die Lokalisierung von Ausfallsbezirken nach CCL 4-Vergiftung trat unverändert lobulozentral auf, die DNS-Markierung nach einer Teilresektion dagegen im Gegensatz zur Normalleber und Durchblutung des Transplantates in physiologischer Richtung, gehäuft um die Zentralvene. In Autotransplantaten ohne sorgfältige Gefäßanbindung war die Höhe des ^3H -Markierungsindex immer niedriger und eher diffus verteilt gegenüber der teilhepatektomierten Leber. (Leong et al, 1964, Virolainen, 1967).

Der Portalblutfaktor ist gewebe-, aber nicht artspezifisch (Lahtiharju, 1961, Wrba und Rabes, 1967). Moolten und Bucher (1967) fanden bei Parabionten trotz eines Blutaustauschs durch Kreuzzirkulation von 30 %/Min. im nicht hepatektomierten Partner niedrigere DNS-Synthesewerte. Nach Adibi et al (1959) war Serum aus Lebervenenblut stärker mitoseanregend als aus peripherem Blut. Prähepatisches Blutserum von teilhepatektomierten Ratten hat einen inhibitorischen Effekt auf das Wachstum von Leberzellkulturen gegenüber posthepatischem Blutserum (Rabes et al, 1972).

Fisher et al (1971) machten umfangreiche Versuche durch Kombina-

tion von Teil- und Ganzlebertransplantaten in teilresezierte oder normale Ratten bei Abänderung der Blutzufuhr. Aus ihren Ergebnissen fordern sie die Existenz eines humoralen Faktors im Portalblut. Er ist in Anwesenheit von intakter Leber nicht wirksam, offenbar, weil er in ihr abgebaut wird, oder weil seine Konzentration im Verhältnis zur Leberzellmasse nicht ausreicht. Er entfaltet seine Wirkung auch auf dem Umweg über den Körperkreislauf. Abteilung des Portalblutes zeigte keinen Anstieg des DNS-Gehalts von Ganzlebertransplantat und teilresezierter Leber. Ableitung durch ein Teillebertransplantat (30%) führt hingegen zu einer Stimulation trotz Anwesenheit einer ganzen Leber (Wirt), die keine Reaktion zeigt.

Price et al(1972) fanden in Abwesenheit von Portalblutfaktoren nach Entfernung des gesamten Intestinaltraktes eine erhöhte DNS-Synthese, die durch Glukagon aufhebbar war.

Alle diese Experimente zeigen, daß es bei der Regulation der Leberregeneration wahrscheinlich zu einem Zusammenwirken von intrahepatischen und portalen Faktoren kommt. Da diese Substanzen die Blutzirkulation benötigen, um an ihren Wirkungs-ort zu gelangen, kann man kaum entscheiden, ob die Durchblutung eher nutritive Bedeutung hat, oder indirekt zu höheren Konzentrationen der noch weitgehend unbekannten Faktoren führt. Sicher spielen beide Gesichtspunkte eine Rolle für die Regeneration. In der ersten Phase der Proliferation sind humorale Faktoren wahrscheinlich verantwortlich für die in den ersten drei Tagen ablaufenden überschießenden Wachstumsstimulationen. Die größere Zellzahl nach der ersten Mitosewelle hat eine relative Abnahme der vaskulären und zellulären Räume zur Folge (Stowell, 1948, Harkness, 1952). Da außerdem die Regeneration der anderen Zellstrukturen erst später beginnt, könnte die relative Verschlechterung des nutritiven Milieus weniger Hepatozyten in die S-Phase gelangen lassen. Diese

Hypothese wird gestützt durch die zunehmende Zellzyklusdauer innerhalb des lobulus mit wachsender Entfernung vom Portalfeld (Rabes et al, 1972).

Die Fähigkeit der Leberzelle, die Information zur Zellteilung zu verwerten, wird begrenzt durch den augenblicklichen Funktionszustand, wie die Modifizierung durch Alter, Tageszeit, Änderung der hormonalen Grundausstattung und subtotale Resektion zeigen. Aber selbst Zellen mit identischem Makro- und Mikromilieu reagieren nicht gleichzeitig, wie eine genaue Auswertung periportal-er Zellen 15 - 20 Std. nach Teilhepatektomie ergab (Tuczek und Rabes, 1973). Das durch die erste Mitosewelle veränderte nutritive Milieu zwingt oder ermöglicht es nur noch wenigen Zellen, in die DNS-Synthese einzutreten, und könnte den Verlauf der zweiten, langsamen Phase der Zellregenerations bis zur 3. Woche nach der Operation mitbestimmen.

Da alle Lebensvorgänge auf molekular-biologischer Ebene ablaufen, sind die entscheidenden Fortschritte zur Aufklärung von Wachstumsvorgängen und Regeneration nur mit biochemischen Methoden zu erwarten. Dazu bedarf es der Aufbereitung subzellulärer Strukturen und Substanzen.

Die in dieser Arbeit vorgelegten morphologischen Ergebnisse und Erörterungen zeigen aber, wie heterogen dieser Pool biochemisch präparierter Zellfraktionen ist. Der Funktionszustand der Hepatozyten, und damit die Fähigkeit, in die DNS-Synthese einzutreten, wird durch viele Faktoren modifiziert. Diese wirken ihrerseits nicht gleichmäßig auf alle Leberzellen, sondern werden in ihrer Effizienz durch morphologisch-topische Gegebenheiten des Mikromilieus und im größeren Bereich durch das organotypische Makromilieu der Leberlappen verändert. Wahrscheinlich ist das ein wesentlicher Grund dafür, daß trotz einer Fülle von Einzeldaten die Schlüsselprobleme der Leberregeneration noch nicht gelöst sind.

ZUSAMMENFASSUNG

An insgesamt 77 weiblichen Ratten wurde untersucht, ob es nach 2/3 , bzw. 75 % iger Hepatektomie zu Regenerationsunterschieden in verschiedenen Leberlappen kommt. Der Thymidin-³H-Markierungsindex wurde durch Auszählung von je 6.000 Hepatozyten bestimmt.

Das Regenerationsvermögen im lobus dexter lateralis nach 2/3 Hepatektomie entsprach mit 23,38 % markierter Leberparenchymzellen 27 Std. postop. den in der Literatur bekannten Werten. Dagegen war die DNS-Synthese im processus caudatus und ventralen Anteil des processus papillaris nach 2/3 Hepatektomie mit ca. 11 - 13 % wesentlich niedriger. Außerdem konnte in diesen beiden Lappen das Auftreten einer zweiten DNS-Synthesewelle nach 40 Std. nicht beobachtet werden.

Die regenerative Proliferation des Leberparenchyms im processus caudatus und ventralen Anteil des processus papillaris nach 75 %iger Hepatektomie lag um ungefähr 10 % höher als in dem gleichen Lappen nach 2/3 Resektion. Die Synchronisationswelle DNS-synthetisierender Hepatozyten war gegenüber 2/3 Hepatektomie um 10 Std. verzögert.

Im processus caudatus und ventralen Anteil des processus papillaris konnte 20, 27 und 34 Std. postop. ein leichter Unterschied im Proliferationsvermögen zwischen hilusnahen und peripheren Bereichen festgestellt werden, der 40 Std. postop. nicht mehr nachweisbar war.

27 Std. nach einer 2/3 Hepatektomie konnte im lobus dexter lateralis kein Unterschied zwischen hilusnahen und peripheren Bezirken nachgewiesen werden.

An insgesamt 57 weiblichen Ratten wurde der Einfluß einer lokalen Wundsetzung auf die Parenchymregeneration der Leber untersucht. Dazu wurden zwei Versuchsansätze benutzt.

In verschiedenen Lappen unbehandelter und teilresezierter Ratten wurde nach Einfach-, bzw. Mehrfachmarkierung geprüft, ob eine Leberpunktion die DNS-Synthese der Parenchymzellen beeinflußt.

Das distale Ende des processus caudatus wurde nach 75 % Hepatektomie abgetrennt und der Markierungsindex Thymidin-³H-markierter Hepatozyten in Wundnähe und hilusnahen Bereichen bestimmt. Die Ergebnisse wurden mit den entsprechenden Bezirken des processus caudatus nach 75 % Resektion, aber ohne Wundsetzung, verglichen.

Sowohl in der intakten Leber als auch nach Teilresektion konnte kein Beweis für hemmende oder fördernde Einflüsse einer Punktionswunde auf die benachbarten Leberparenchymzellen gefunden werden. Damit in Einklang stehen die Ergebnisse im peripheren Bezirk des processus caudatus nach 75 % Resektion mit und ohne Wundsetzung, die kaum einen Unterschied im Regenerationsverhalten zeigten.

Der entstandene Leberparenchymuntergang wird nicht durch Leberzellproliferation, sondern durch bindegewebige Reparatursprozesse bewältigt.

Die lokale Parenchymzellregeneration in der Leber scheint sehr gering zu sein. Eine gewisse Größe der Läsion ist not-

wendig, um die Parenchymzellen zur Proliferation zu stimulieren.

Ist dieser Schwellenwert erreicht, reagiert die Rattenleber organeinheitlich nach einem festen zeitlichen Ablauf mit einer Regeneration von Parenchymzellen. Trotzdem kommt es zu Regenerationsunterschieden zwischen verschiedenen Lappen und selbst innerhalb eines Lappens zwischen hilusnahen und peripheren Bereichen.

Diese Regenerationsdifferenzen der untersuchten Lappen, bzw. Lappengebiete werden als Ergebnis unterschiedlicher Blutzirkulation und dadurch bedingter Veränderung des Makro- und Mikromilieus der Leberparenchymzellen gedeutet.

Die Leber verfügt also über zwei verschiedene und voneinander unabhängige Mechanismen, auf eine Läsion zu reagieren: lokale bindegewebige Reparatur und weitgehend organeinheitliche Regeneration von Parenchymzellen.

LITERATURVERZEICHNIS

ADIBI, S. , PASCHKIS, K. E. and CANTAROW, A. :

Stimulation of liver mitosis by blood serum from
hepatectomized rats.

Exp. Cell Res. 18, 396-398 (1959)

ALSTON, W. C. and THOMSON, R. Y. :

Humorals and local factors in liver regeneration.

Cancer Res. 23, 901-905, (1963)

ALTMANN, H. W. :

Allgemeine morphologische Pathologie des Cytoplasmas.

Die Pathobiosen. In: Handbuch der allgem. Pathologie,

Bd. 2, I

Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 419-612, (1955)

ALTMANN, H. W. :

Der Zellersatz, insbesondere an den parenchymatösen Organen.

Verh. dtsch. Ges. Path. 50, 15-51 (1966)

ANDREW, W. , BROWN, H. M. and JOHNSON, J. B. :

Senile changes in the liver of mouse and man with special
reference to the similarity of the nuclear alternations.

Amer. J. Anat. 72, 199-221 (1943)

BADE, E. G. :

Beitrag über die Frühstadien der Leber nach Teilhepatektomie
und die Ursache des kompensatorischen Wachstums.

Virch. Arch. path. Anat. 337, 503-514 (1964)

BARDELEBEN, H. v. :

Die Heilung der Epidermis.

Virch. Arch. path. Anat. 163, 498-550 (1901)

BARNUM, C. P. ,JARDETZKY, C. D. and HALBERG, F:

Nucleic acid synthesis in regenerating liver.

Tex. Rep. Biol. Med. 15, 134-147 (1957)

BRUES, A. M. , and MARBLE, B. B.:

An analysis of mitosis in liver restoration.

J. exp. Med. 65, 15-27 (1937)

BUCHER, N. L. R.:

Regeneration of mammalian liver.

Int. Rev. Cytol. 15, 245-300 (1963)

BUCHER, N. L. R. and GLINOS, A. D.:

The effect of age on regeneration of rat liver.

Cancer Res. 10, 324-332 (1950)

BUCHER, N. L. R. and MALT, R. A.:

Regeneration of liver and kidney.

Little, Brown and Co. , Boston (1971)

BUCHER, N. L. R. , SCOTT, J. F. and AUB, J. C.:

Regeneration of the liver in parabiotic rats.

Cancer Res. 11, 457-465 (1951)

BUCHER, N. L. R. and SWAFFIELD, M. N.:

Rate of incorporation of labeled thymidine into deoxy-
ribonucleic acid of regenerating rat liver in relation
to amount of liver excised.

Cancer Res. 24, 1611-1625 (1964a)

BUCHER, N. L. R. , SWAFFIELD, M. N. and DI TROIA, J. F.:

Influence of age upon incorporation of thymidine-2-C¹⁴
into DNA of regenerating rat liver.

Cancer Res. 24, 509-512 (1964b)

III

BUCHER, N. L. R. and SWAFFIELD, M. N. :

The threshold of response to partial hepatectomy in rats as determined by incorporation of labeled thymidine into DNA.

Fed. Proc. 21, 300 (1962)

BUCHER, N. L. R. , SWAFFIELD, M. N. , MOOLTEN, F. L. and SCHROCK, TH. R.

Early events in hepatic regeneration. In : Biochemistry of Cell Division (ed. by R. Basergal), 139-153 (1969)

BULLOUGH, W. S. , HEWETT, C. L. and LAURENCE, E. B. :

The epidermal chalone. A preliminary attempt at isolation. Exp. Cell. Res. 36, 192-200 (1964)

BULLOUGH, W. S. :

Mitotic and functional homeostasis. A speculative review. Cancer Res. 25, 1683-1727 (1965)

CAMERON, G. R. , HASSAN, S. M. and DE, S. N. :

Repair of Glisson's Capsule after tangential wounds of liver.

J. Path. Bact. 73, 1-10 (1957)

CATER, J. B. , HOLMES, B. E. , and MEE, L. K. :

Cell division and Nucleic Acid Synthesis in the Regenerating Liver of the Rat.

Acta Radiobiol. 46, 655-667 (1956)

CHENDEROVITCH, J. :

La microangiographie du foi et de la rate.

Thèse pour le Doctorat en Méd. Faculté de Méd. de Paris.

Imp. Wallon, Vichy (1956)

CHILD, C. G. , BARR, D. , HOLSWADE, G. R. and HARRISON, C. S. :
Liver regeneration following portocaval transposition
in dogs.
Ann. Surg. 138, 600 (1953)

CHRISTENSEN, B. G. and JACOBSEN, E. :
Studies on liver regeneration.
Acta med. scand. Suppl. 234, 103-108 (1949)

CIVEN, M. R. , ULRICH, TRIMMER, B. M. and BROWN, C. B. :
Circadian rhythms of liver enzymes and their relationship
to enzyme induction.
Science 157, 1563-1564 (1967)

COWDRY, E. V. :
Problems of Aging.
Williams & Wilkins, Baltimore (1942)

COWDRY, E. V. :
Cells and their behaviour.
In: Pathology (ed. Anderson), Mosby Co. , St. Louis (1953)

DITSCHERLEIN, G. :
Die Wundheilung nach Nierenpunktion. I. Regenerations-
prozeß des Epithels.
Zbl. allg. Path. 112, 343 (1969)

DITSCHERLEIN, G. und DENA, R. :
Die Wundheilung nach Nierenpunktion. II. Verhalten des
Mesenchyms.
Zbl. allg. Path. 112, 377 (1969)

EDWARDS, J. L. and KOCH, A. :

Parenchymal and littoral cell proliferation during
liver regeneration.

Lab. Invest. 13, 32-43 (1964)

EKMAN, C. A. and HOLMGREN, H. :

The effect of alimentary factors on liver glycogen in
the liver lobule.

Anat. Rec. 104, 189-216 (1949)

ELIAS, H. :

Morphology of the liver.

Trans. 11. Conf. on Liver injury, 111-199 (1952)

FABRIKANT, J. J. :

The Kinetics of Cellular Proliferation in Regenerating
Liver.

J. Cell. Biol. 36, 551-565 (1968)

FISCHER, A. :

Dynamics of the circulation in the liver. In:

The Liver, Morphology, Biochemistry, Physiology,

(ed. by Ch. Rouiller) Academic Press, New York and London
329 - 378 (1963)

FISCHER, A. , MOLNAR, G. und TAKACS, L. :

Kreislauf und O_2 -Verbrauch der Leber bei experimenteller
Zirrhose.

Acta Med. Acad. Sci. Hung. 17, 33 (1961)

FISCHER, A. , TAKACS, L. und MOLNAR, G. :

Parallele Bestimmung des arteriellen und portalen
Kreislaufs der Leber.

Acta. Med. Acad. Sci. Hung. 12, 255 (1958)

FISHER, B. , LEE, S. H. , FISHER, E. R. and SAFFER, E. :
Liver regeneration following portocaval shunt.
Surgery 52, 88 (1962)

FISHER, B. , RUSS, C. , UPDEGRAFF, H. and FISHER, E. R. :
Effect of increased hepatic blood flow upon liver
regeneration.
Arch. Surg. 69, 263 (1954)

FISHER, B. , SZUCH, P. , and FISHER, E. R. :
Evaluation of a humoral factor in liver regeneration
utilizing liver transplants.
Cancer Res. 31, 322-331 (1971)

FRIEDRICH-FREKSA, H. und ZAKI, F. G. :
Spezifische Mitose-Auslösung in normaler Rattenleber
durch Serum partiell hepatektomierter Ratten.
Z. Naturforsch. 9b, 394-397 (1954)

FORSGREN, E. :
Über Glykogen- und Gallebildung in der Leber.
Skand. Arch. Physiol. 55, 144-161 (1929)

GLINOS, A. D. :
The mechanism of liver growth and regeneration. In:
A Symposium on the chemical basis of development.
(W. E. McElroy and B. Glass, eds)
Johns Hopkins Press, Baltimore (1958)

GRISHAM, J. W. :
A Morphologic study of deoxyribonucleic acid synthesis and
cell proliferation in regenerating rat liver; autoradiography
with thymidin- H^3 .
Cancer Res. 22, 842-849 (1962)

GRÖZINGER, R. D. :

Temporäre, partielle Ischämie als Proliferationsreiz
für das Leberparenchym.
Dissertation München (1971)

GRUNDMANN, E. und SEIDEL, H. J. :

Die reparative Parenchymregeneration am Beispiel der
Leber nach Teilhepatektomie. In: Handbuch der allgemeinen
Pathologie, Band VI/2 Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-
New York, 129-243 (1969)

GÜNTHER, G. , HÜBNER, K. und PAUL, A. :

Mitoserhythmus der Leber nach Teilhepatektomie.
Virch. Arch. Abt. B Zellpath. 1, 69-79 (1968)

HALLETT, E. B. , HOLTON, G. W. , PATERSON, J. C. S. and
SCHILLING, J. A. :

Liver blood flow in normal dogs and following Eck fistula.
Surg. Gynecol. , Obstet. 95, 401 (1952)

HARDING, C. V. and SRINIVASAN, B. D. :

A propagated stimulation of DNA-synthesis and cell division
Exp. Cell Res. 25, 326-340 (1961)

HARKNESS, R. D. :

The spatial distribution of dividing cells in the liver of the
rat after partial hepatectomy.
J. Physiol. (London), 116, 373-379 (1952a)

HARKNESS, R. D. :

Changes in the liver of the rat after partial hepatectomy.
J. Physiol. (London) 117, 267-277 (1952b)

HARKNESS, R. D. :

Regeneration of the liver.

Brit. med. Bull. 133, 87-93 (1957)

HARTROFT, W. S. :

Anat. Rec. 119, 71-94 (1954)

HEINE, W. -D. und STÖCKER, E. :

Autoradiographische Untersuchungen zum Proliferationsmodus der Leber alter Ratten.

Acta histochem. (Jena), Suppl. 8, 305-314 (1968a)

HEINE, W. -D. und STÖCKER, E. :

Zum Proliferationsmodus der Rattenleber nach modifizierter Teilhepatektomie. Autoradiographische Untersuchungen mit ³H-Thymidin.

Klin. Wschr. 46, 395-396 (1968b)

HEINEMANN, H. B. , SMYTHE, C. M. , and MARKS, P. A. :

Effect of hemorrhage on hepatic blood flow.

Circ. Res. 3, 65 (1953)

HELPAP, B. :

Pathologisch-anatomische Folgen der Leberkeilexzision.

Dtsch. med. Wschr. 98, 81-85 (1973)

HELPAP, B. und CREMER, H. :

Proliferationsvorgänge in der traumatisch geschädigten Leber.

Virch. Arch. Abt. B 6, 365 (1970a)

HELPAP, B. und CREMER, H. :

Lichtmikroskopische und autoradiographische Untersuchungen zur zellulären Reaktion der Leber nach Catgut-Implantation.

Verh. dtsch. Ges. Path. 54, 268 (1970b)

HELPAP, B. und CREMER, R. :

Zellkinetische Untersuchungen zur Wundheilung der
Mäuseleber.

Virch. Arch. Abt. B 10, 134 (1972)

HIGGINS, G. M. and ANDERSON, R. M. :

Experimental pathology of the liver of the white rat
following partial surgical removal.

Arch. Path. 12, 186-202 (1931)

HOFFMANN, G. :

Kurzer Abriß der Anatomie und Physiologie der
Laboratoriumstiere.

G. Fischer-Verlag, Jena (1956)

JACKSON, B. :

Time-associated variations of mitotic activity in livers
of young rats.

Anat. Rec. 134, 365-377 (1959)

JAFFE, J. J. :

Diurnal mitotic periodicity in regenerating rat liver.

Anat. Rec. 120, 935-954 (1954)

JERUSALEM, C. :

Circadian changes of the DNA-content in rat liver cells
as revealed by histophotometric methods. In:

The cellular aspects of biorhythms.

Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 115-123 (1967)

KALLAY, K. and TAKACS, L. :

Organ blood flow in unanesthetized rats.

Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. 18, 323 (1961)

- KELLY, L. S. , DOBSON, E. L. , FINNEY, C. R. and HIRSCH, J. D. :
Proliferation of the reticuloendothelial system in the liver.
Amer. J. Physiol. 198, 1134-1138 (1960)
- KETTLER, L. H. :
Parenchymschädigungen der Leber.
Ergebn. allg. Path. path. Anat. 37, 1-206 (1954)
- KLINGE, O. und MATHYL, J. :
Tageszeitliche Mitoserhythmen in der teilhepatektomierten
Rattenleber.
Virch. Arch. Zellpath. 2, 154-162 (1969)
- KLINMAN, N. R. and ERSLER, A. J. :
Cellular response to partial hepatectomy.
Proc. Soc. Exp. Biol. 112, 338-340 (1963)
- KRANZ, D. , DITSCHERLEIN, G. und KUNZ, J. :
Autoradiographische Studien zur Wundheilung nach
Nierenpunktion der Ratte.
Beitr. path. Anat. 137, 51 ff (1968)
- LANE, B. P. and BECKER, F. F. :
Regeneration of the mammalian liver. II. Surface
alternations during dedifferentiation of the liver
cell in preparation for cell division.
Amer. J. Path. 48, 183-196 (1966)
- LAHTIHARJU, A. :
Influence of autolytic and necrotic liver tissue on
liver regeneration in rat.
Acta Pathol. Microbiol. Scand. Suppl. 150, 1-99 (1961)

LEDUC, E. H.:

Regeneration of the liver. In: The liver, morphology, biochemistry, physiology, Vol. II. 63-89

(ed. by Ch. Rouiller), Academic Press, New York and London (1964)

LEONG, G. F. , GRISHAM, J. W. , HOLE, B. V. and ALBRIGHT, M. L.:

Effect of partial hepatectomy on DNA synthesis and mitosis in heterotopic partial antografts of rat liver.

Cancer Res. 24, 1496-1501 (1964)

LIEBERMAN, J. , KANE, P. and SHORT, J.:

The portal vein and the control of liver ribonucleic acid metabolism.

J. Biol. Chem. 240, 3140-3144 (1965)

LIEBERMAN, J. and SHORT, J.:

Hepatic blood supply and control of deoxyribonucleic acid synthesis in liver.

Amer. J. Physiol. 208, 896-902 (1965)

LOUD, A. V.:

Description of the ultrastructure of normal rat liver parenchymal cells.

J. Cell Biol. 37, 27-46 (1968)

MAC DONALD, R. A. , ROGERS, A. E. and PECHET, G.:

Regeneration of the liver. Relation of regenerative response to size of partial hepatectomy.

Lab. Invest. 11, 544-548 (1962)

MC MINN, R. M. H.:

Liver and Biliary Tract, In:

Tissue Repair, New York-London, 266-299 (1969)

MC KELLAR, M. :

The postnatal growth and mitotic activity of the liver
of the albino rat.

Amer. J. Anat. 85, 263-307 (1949)

MANN, F. C. , FISHBACK, F. C. , GAY, J. G. and GREEN, F. G. :

Experimental pathology of the liver.

A. M. A. Arch. Pathol. 12, 787-793 (1931)

MARKOWITZ, G. , RAPPAPORT, A. and SCOTT, A. C. :

Prevention of the liver necrosis following ligation of
the hepatic artery.

Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 70, 305 (1949)

MEISTER, V. v. :

Rekreation des Lebergewebes nach Abtragung ganzer
Leberlappen.

Beitr. Path. Anat. 15, 1-116 (1894)

MOOLTEN, F. L. and BUCHER, N. L. R. :

Regeneration of rat liver: Transfer of humoral agent
by cross circulation.

Science 158, 272-274 (1967)

NAKATA, K. , LEONG, G. F. , and BRAUER, R. W. :

Direct measurement of blood pressure in minute vessels
of the liver.

Amer. J. Physiol. 199, 1181 (1960)

NEUMAYR, A. :

Hepatoportale Kreislaufuntersuchungen bei Menschen.

Wien, Z. inn. Med. 37, 1 (1956)

NORRIS, J. L. , BLANCHARD, J. and POVOLNY, C. :

Regeneration of rat liver at different ages: metabolism
of embryonic, neonatal and regenerated rat liver.
A. M. A. Arch. 34, 208-217 (1942)

OEHLERT, W. :

Regeneration, Hyperplasie und Cancerisierung am
Beispiel der epithelialen Wechselgewebe.
Handb. d. allg. Pathologie, Bd. VI/2, 244-374 (1969)

OEHLERT, W. und BLOCK, P. :

Der Mechanismus und zeitliche Ablauf der reparativen
Regeneration in Geweben mit post- und intermitotischem
Zellbestand.
Verh. dtsch. Ges. Path. 46, 333-340 (1962)

OEHLERT, W. , HÄMMERLING, W. und BÜCHNER, F. :

Der zeitliche Ablauf und das Ausmaß der Desoxyribonuklein-
säure-Synthese in der regenerierenden Leber der Ratte
nach Teilhepatektomie.
Beitr. path. Anat. 126, 91-112 (1962)

OEHLERT, W. , BLOCK, P. and SEITER, J. :

Autoradiographic studies of the initial cellular response
to injury.
Exp. Cell. Res. 30, 311-321 (1963)

PETERS, R. :

Die Mitosehäufigkeit in der Rattenleber in Abhängigkeit
von der Tageszeit, dem Gewicht der Tiere und der Er-
nährung.
Z. f. Naturforsch. 17b, 164-168 (1962)

PODWYSSOZKI, W. v. :

Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration der Drüsengewebe. I. Untersuchungen über die Regeneration des Lebergewebes.

Beitr. path. Anat. Physiol. 1, 260 (1886)

POPPER, H. , JEFFERSON, N. C. and NEHELES, H. :

Survival of dogs after partial or total devascularization of the liver.

Ann. Surg. 140, 93 (1954)

POST, J. and HOFFMAN, J. :

Changes in the replication patterns times and patterns of the liver cell during the live of the rat.

Exp. Cell. Res. 36, 111-123 (1964)

PRICE, J. B. , TAKESHIGE, K. , MAX, M. H. and VOORHEES, A. B. :

The role of glucagon and portal factors in hepatic regeneration.

9. Congres Intern. de Gastro-Enterologie, Paris (1972)

RABES, H. :

Untersuchungen zur humoralen Regulation bei regenerativem und malignem Wachstum.

Veröffentlichungen aus der morphologischen Pathologie,

73, G. Fischer-Verlag, Stuttgart (1967)

RABES, H. und BRÄNDLE, H. :

Beziehungen zwischen RNS- und DNS-Synthese bei der Leberzellproliferation nach partieller Hepatektomie.

Virch. Arch. Abt. B. , Zellpath. 1, 317-322 (1968)

RABES, H. und TUCZEK, H. V. :

Topik der DNS-Synthese nach Teilhepatektomie. Autoradiographische Untersuchungen unter Verwendung von H^3 -Thymidin. Naturwissenschaften 54, 229-230 (1967)

RABES, H. und TUCZEK, H. V. :

Topik der Leberregeneration nach Teilhepatektomie bei Allylformiat-vergifteten Ratten. Verh. dtsch. Ges. Path. 52, 449-453 (1968)

RABES, H. und TUCZEK, H. V. :

Quantitative autoradiographische Untersuchung zur Heterogenität der Leberzellproliferation nach partieller Hepatektomie. Virch. Arch. Abt. B. Zellpath. 6, 302-312 (1970)

RABES, H. , WIRSCHING, R. , TUCZEK, H. V. and JANTSCH, B. :

Proliferation Kinetics of hepatocytes in vivo und in vitro. 9. Congres Intern. de Gastro-Enterologie, Paris (1972)

RABES, H. , WIRSCHING, R. und TUCZEK, H. V. :

Dauer des Leberzellzyklus nach partieller Hepatektomie. Naturwissenschaften 59, 221-222 (1972)

RAPPAPORT, A. M. :

The structural und functional unit in the human liver (liver acinus) Anat. Rec. 130, 673-689 (1958)

RAPPAPORT, A. M. :

Betrachtungen zur Pathophysiologie der Leberstruktur. Klin. Wschr. 38, 561-577 (1960)

- RAPPAPORT, A. M. , BOROWY, A. J. , LONGHEED, W. M. and LOTTO, W. N. :
Subdivision of Hexagonal Liver Lobules into a Structural and
Functional Unit.
Anat. Rec. 119, 11-33 (1954)
- RAPPAPORT, A. M. , LOZZO, W. N. and LONGHEED, W. M. :
Experimental hepatic ischemia.
Ann. Surg. 140, 695 (1954)
- REMENSNYDER, B. P. and MAJNO, G. :
Oxygen gradients in healing wounds.
Amer. J. Path. 52, 301-323 (1968)
- ROUS, P. and LARIMORE, L. D. :
Relation of the portal blood to liver maintenance.
J. Exptl. Med. 31, 609-632 (1920)
- SAPIRSTEIN, L. A. , SAPIRSTEIN, E. and BREDEMEYER, A. :
Effect of hemorrhage on the cardia output and its
distribution in the rat.
Circ. Res. 8, 135 (1960)
- SCHINDLER, R. :
Biochemie der Regeneration. In: Handbuch der Allgem.
Pathologie, 6. Bd. /Teil 2, Springer-Verlag, Berlin-
Heidelberg-New York, 1 - 128 (1969)
- SHEA, S. M. :
Kinetics of hepatocyte proliferation in the early stages
of liver regeneration.
Exp. Cell Res. 36, 325-334 (1964)

SIGEL, B. :

Extracellular regulation of liver regeneration. In:
Regulation of organ and tissue growth (ed. by R. J. Gross),
Academic Press, New York and London, 271-281 (1972)

SIGEL, B. , DUNN, M. R. and BUTTERFIELD, J. :

Effect of partial hepatectomy and Eck fistula on
autotransplanted liver tissue.
Surg. Forum 14, 72-74 (1963a)

SIGEL, B. , AVECEDO, F. J. and DUNN, M. R. :

Effect of partial hepatectomy on autotransplanted liver
tissue.
Surg. Gynec. Obstet. 117, 29-36 (1963b)

SIGEL, B. , BALDIA, L. B. , DUNN, M. R. and MENDUKE, H. :

Humoral control of liver regeneration.
Surg. Gynecol. Obstet. 124, 1023 (1967)

SIGEL, B. , BALDIA, L. B. , BRIGHTMAN, S. A. , DUNN, M. R. and
PRICE, R. I. M. :

Effect of blood flow reversal in liver autotransplants
upon site of hepatocyte regeneration.
J. Clin. Invest. 47, 1231-1237 (1968)

SIMPSON, G. E. C. and FINCKH, E. S. :

The pattern of regeneration of rat liver after repeated
partial hepatectomies.
J. Path. Bact. 86, 361-370 (1963)

SMYTHE, C. M. , FITZPATRICK P. H. and BLAKEMORE, A. H. :

Studies of portal venous O_2 -content in man.
J. Clin. Invest. 30, 674 (1951)

SMYTHE, R. L. and MOORE, R. O. :

A study of possible humoral factors in liver regeneration.
in the rat.

Surgery 44, 561-569 (1958)

STENGER, R. J. and CONFER, D. B. :

Hepatocellular ultrastructure during liver regeneration
after subtotal hepatectomy.

Exp. molec. Path. 5, 455-474 (1966)

STICH, H. and FLORIAN, M. L. :

The presence of a mitosis inhibitor in the serum and liver
of adult rats.

Canad. J. Biochem. 36, 855-859 (1958)

STÖCKER, E. , TEUBNER, E. und ROSENBUSCH, S. :

Die DNS-Synthese als Funktion des Alters in Leber und
Niere der Ratte.

Verh. dtsch. Ges. Path. 48, 295-299 (1964)

STÖCKER, E. und HEINE, W. -D. :

Über die Proliferation von Nieren- und Leberepithel unter
normalen und pathologischen Bedingungen.

Autoradiographische Untersuchungen mit ³H-Thymidin an
der Ratte.

Beitr. path. Anat. 131, 410-434 (1965)

STÖCKER, E. :

Der Proliferationsmodus in Niere und Leber.

Verh. dtsch. Ges. Path. 50, 53-74 (1966)

STÖCKER, E. :

Growth and regeneration in parenchymatous organs of the rat.

2. Meeting of the Europ. Study Group for Cell Prolif.

Avstr. Papers 80-82 (1968)

STÖCKER, E. , SCHULTZE, B. , HEINE, W. -D. und LIEBSCHER, H. :

Wachstum und Regeneration in parenchymatösen Organen
der Ratte. Autoradiographische Untersuchungen mit
³H-Thymidin.

Z. Zellforsch. 125, 306-331 (1972)

STOWELL, R. A. :

Nucleic acids and cytologic changes in regenerating rat liver.
A. M. A. Arch. Pathol. 46, 164-178 (1948)

THOMSON, R. Y. and CLARKE, A. M. :

Role of portal blood supply in liver regeneration.
Nature, London, 208, 392-393 (1965)

TUCZEK, H. V. und RABES, H. :

Verlust der Proliferationsfähigkeit der Hepatozyten nach
subtotaler Hepatektomie.
Exp. 27, 526 (1971)

VIROLAINEN, M. :

Humoral factors in liver cell proliferation. In :
Control of cellular growth in adult organisms (eds. H. Teir
and H. Rytömaa), 232-249 (1967)

WACHSTEIN, M. :

Cyto- and histochemistry of the liver
In: The liver, Vol. I, (ed. by Ch. Rouiller),
Academic Press, New York-London (1963)

WEINBREN, K. :

The portal blood supply and regeneration of the rat liver.
Brit. J. Exp. Pathol. 36, 583 (1955)

WEINBREN, K. and WOODWARD, E. :

Delayed incorporation of ^{32}P from orthophosphate into deoxyribonucleic acid of rat liver after subtotal hepatectomy
 Brit. J. Exp. Path. 45, 442-449 (1964)

WEINBREN, K. and TARSH, E. :

The Mitotic Response in the Rat Liver after Different Regenerative Stimuli.
 Brit. J. exp. Path. 45, 475-480 (1964)

WEINBREN, K. and TAGHIZADEH, A. :

Mitotic response after subtotal hepatectomy in rats.
 Brit. J. Exp. Path. 46, 413-417 (1965)

WEINBREN, K. , BEZMALINOVIC, Z. and DANILLEE, A. I. :

Effect of catecholamines on delay of restorative response after subtotal hepatectomy.
 Brit. J. Exp. Path. 48, 305-308 (1967)

WEINBREN, K. , ARDEN, G. M. and STIRLING, G. A. :

Increased incorporation of ^3H -thymidine into rat liver DNA after handling of liver lobes.
 Brit. J. Exp. Path. 50, 540-547 (1969)

WINTER, G. D. :

Movement of epidermal cells over the wound surface. In: Advances in biology of skin. Vol. 5, Pergamon Press, Oxford-London, 113-127 (1964)

WRBA, H. and RABES, H. :

Humoral regulation of liver regeneration. In: Control of Cellular Growth in Adult Organism. (eds. H. Teir and T. Rytömaa) Academic Press, New York, 221-231 (1967)

LEBENS LAUF

Am 20. Juli 1942 wurde ich in Ochtendung bei Koblenz geboren. Nach dem Abitur im Februar 1961 in Kaiserslautern studierte ich ein Semester Naturwissenschaften in Saarbrücken, anschließend katholische Theologie in München, und schloß dieses Studium im Sommer 1966 mit dem Staatsexamen ab. Ab Herbst 1966 studierte ich, ebenfalls in München, Humanmedizin. Das medizinische Staatsexamen legte ich im Dezember 1972 ab. Anschließend war ich als Medizinalassistent am Pathologischen Institut der Universität München, in der I. Inneren Abteilung des Krankenhauses rechts der Isar, und in der Chirurgischen Privatklinik Wolfart, Gräfelfing, tätig. Die Approbation erhielt ich im Frühjahr 1974. Seit dieser Zeit arbeite ich in der Anästhesie-Abteilung der Chirurgischen Poliklinik der Universität München.

